

**Über die Verteilung und Wirkung des Jods
im menschlichen Organismus bei Krankheiten,
Medikation, Kontrastmittelverabreichung
und Vergiftungen**

von

Waltraut Kiefer-Filipp

aus

Prode/Sudetenland

1969 № 205

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

**Über die Verteilung und Wirkung des Jods
im menschlichen Organismus bei Krankheiten,
Medikation, Kontrastmittelverabreichung
und Vergiftungen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Waltraut Kiefer-Filipp
aus
Prode/Sudetenland

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan.: Prof. Dr. A. Kröncke
Referent: Priv.Doz.Dr.Dr.Geldmacher-v.Mallinckrodt
Koreferent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 3. 6. 1969

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
I. <u>Einleitung und Problemstellung</u>	8
II. <u>Der Jodhaushalt bei Krankheiten</u>	9
A) <u>Bei Erkrankung der Schilddrüse</u>	9
1. Bei Hyperthyreosen	9
a) Erhöhungen des Protein-ge- bundenen Jods im Blut (PBI- Werte)	10
b) Erniedrigung des anorga- nischen Blutjods	11
c) Jodausscheidung im Urin	13
d) Jodausscheidung durch die Faeces	14
2. Bei Hypothyreosen und Jodman- gelerkrankungen	15
a) Erniedrigung des Protein-ge- bundenen Blutjodspiegels	17
b) Erniedrigte Jodausscheidung im Urin bei chronischem Jod- mangel	17
B) <u>Bei verschiedenen Erkrankungen, jedoch gesunder Schilddrüse</u>	18
1. Erhöhung des Jodstoffwechsels bei Fieberzuständen	18
2. Der Jodstoffwechsel bei malignen Tumoren	20

3. Erniedrigte PBI-Werte bei schweren Erkrankungen verschiedener Art	22
4. Erhöhte Jodausscheidung im Schweiß bei zystischer Fibrose des Pankreas	24
III. <u>Der Jodgehalt von Organen bei verschiedenen Erkrankungen</u>	26
1. Der Jodgehalt verschiedener Organe bei schweren Krankheiten Verstorbener	26
2. Aufnahme von radioaktiv markiertem Jod durch erkrankte Organe	29
a) Erhöhte Aufnahme von Jod ¹³¹ durch Krebsgewebe des Magens	29
b) Erhöhte Aufnahme von Jod ¹³¹ durch Infarktgewebe des Herzens	30
IV. <u>Die Wirkung nicht jodhaltiger Medikamente auf den Jodgehalt des Blutes</u>	31
A) <u>Erhöhung des Protein-gebundenen Blutjods</u>	31
1. Durch Oestrogengaben	31
B) <u>Senkungen des Protein-gebundenen Blutjods</u>	34
1. Durch Testosterongaben	34
2. Durch Corpus-luteum Hormongaben	35
3. Durch Salizylatgaben	36

V.	<u>Einfluß therapeutischer Maßnahmen</u> <u>auf den Jodgehalt des Blutes</u>	41
A)	<u>Erhöhungen des Protein-gebundenen Blutjods</u>	41
1.	Durch künstliches Fieber	41
2.	Durch Elektroschock	42
VI.	<u>Die Wirkung und Verteilung jodhaltiger Medikamente im menschlichen Organismus</u>	44
A)	<u>Jodhaltige Medikamente als wirksame Heilmittel bei verschiedenen Erkrankungen</u>	44
B)	<u>Jodismus und Allergie durch Jodbehandlung</u>	48
1.	Krankheitsbilder verschiedenster Art	49
2.	Hauterkrankungen	49
a)	Dermatitis herpetiformis	49
	Duhring	
b)	Bullöse Dermatitis	49
c)	Jododerma tuberosum	50
3.	Der sog. "Jodmumps"	51
4.	Augenreaktionen	51
5.	Fieberzustände	52
C)	<u>Einfluß jodhaltiger Medikamente auf die Blutjodwerte</u>	53
1.	Erhöhte PBI-Werte durch Vaginalsuppositorien	53
2.	Erhöhte PBI-Werte durch die Schiller'sche Jodprobe	54

VII. <u>Die Wirkung und Verteilung jodierter Kontrastmittel im menschlichen Organismus</u>	58
A) <u>Schäden und Gefahren durch Kontrastmittelverabreichung</u>	58
1. Schäden nach Hysterosalpingographien	62
2. Wirkung unabsorbierter Kontrastmittel auf das Zentralnervensystem	63
3. Kreislaufwirkung angiographischer Kontrastmittel	66
4. Wirkung verschiedener Kontrastmittel auf Hämolyse und osmotische Resistenz der Erythrozyten	67
5. Morphologische Veränderungen der Erythrozyten durch verschiedene wasserlösliche Kontrastmittel	72
6. Allergische und nichtallergische Reaktionen bei der intravenösen Urographie	74
7. Tödliche Zwischenfälle bei Urographien	76
B) <u>Erhöhungen der PBI-Werte durch jodierte Röntgenkontrastmittel</u>	81
C) <u>Blutkonzentration und Ausscheidung einiger Kontrastmittel</u>	89
1. Biliselektan und Biligrafin	89
2. Per-Abrodil M	94
3. Urographin	95

	<u>Seite</u>
VIII. <u>Jodvergiftungen</u>	98
1. Akute Vergiftungen	98
a) Elementares Jod	98
b) Jodoform	98
c) Jodtinktur	99
d) Methyljodid	99
e) Äthylenjodid	99
f) Septojod	99
g) Jodidiosynkrasien	100
2. Chronische Vergiftungen	100
IX. <u>Diskussion</u>	103
X. <u>Zusammenfassung</u>	114
XI. <u>Anhang</u>	115
(Aufstellung der in der Arbeit aufgeführten Kontrastmittel mit ihren Summen- und Strukturfor- meln, sowie ihren Synonyma)	
XII. <u>Literaturverzeichnis</u>	119

I. Einleitung und Problemstellung

Seine überragende Bedeutung für den menschlichen Organismus erhält das Jod, das als Spurenelement in der gesamten belebten und unbelebten Natur vorkommt, durch die Tatsache, daß es als Hauptbestandteil in die Hormone der Schilddrüse eingebaut ist. Somit hat es Anteil am gesamten endokrinen Stoffwechsel des Menschen.

Mit dem normalen Jodhaushalt, wie er sich unter physiologischen Bedingungen darbietet, befaßte sich eine Dissertationsschrift aus dem vergangenen Jahr, welche in diesem Institut angefertigt wurde (KIEFER 1968).

Die vorliegende Arbeit ist als Fortsetzung und Ergänzung derselben gedacht. Ihr Ziel ist, mit Hilfe der neuesten Literaturangaben das Auftreten, die Wirkung und Verteilung von Jod im menschlichen Körper zu beschreiben, wie sie bei Krankheiten, Medikation, Kontrastmittelverabreichung und Vergiftungen beobachtet werden.

Wichtigste Aufgabe hierbei soll die Auffindung von Werten sein, wie sie unter den angegebenen Bedingungen im Blut, anderen Körperflüssigkeiten, in Organen und Geweben, sowie in den menschlichen Exkrementen gefunden werden.

Abschließend soll die Frage geprüft werden, ob es an Hand der gefundenen Ergebnisse möglich ist, sowohl den physiologischen, als auch den durch Krankheiten, Medikation und Kontrastmittel veränderten

Jodgehalt des menschlichen Organismus abzugrenzen, gegenüber Werten, die durch Jodvergiftungen verursacht werden.

II. Der Jodhaushalt bei Krankheiten

A) Bei Erkrankungen der Schilddrüse

Die Schilddrüse reguliert im physiologischen Zusammenspiel mit der Hypophyse und den übergeordneten Zentren im Mittelhirn den gesamten Jodhaushalt des Menschen. Erkrankt sie selbst oder wird durch irgendwelche Einflüsse der komplizierte hormonelle und vegetative Regulationsmechanismus gestört, kann sie ihre Funktion nicht voll erfüllen und es kommt zu Störungen im Jodhaushalt. Wichtig in diesem Zusammenhang sind vor allem zwei Krankheitsbilder, die in übergeordneten Begriffen als Hyperthyreosen und Hypothyreosen zusammengefaßt werden.

1. Die Hyperthyreosen

Das sind Krankheitsbilder, die durch eine übersteigerte Funktion der Schilddrüse gekennzeichnet sind. Man nennt sie auch Thyreotoxikosen oder in ihrer schweren Form Morbus Basedow.

Die Ätiologie der Hyperthyreosen ist auch heute noch weitgehend ungeklärt. Störungen der Hypophysenfunktion, andere Disregulationen im Hormonhaushalt und fehlerhafte Steuerungsmechanismen, ausgehend vom Hirnstamm, werden als mögliche Ursache betrachtet.

Auslösende Faktoren können sein: Enzephalitis, Koh-

lenmonoxydvergiftungen, Schreckerlebnisse, seelische Dauerbelastungen (Stress), schwere Infekte (Lues), endokrine Störungen wie Ausfall der Ovarialfunktion, Schwangerschaft, Hypophysenerkrankungen wie Cushing'sche Krankheit und Akromegalie.

Symptome:

Struma, Exophthalmus, Tachycardie (sog. Merseburger Trias), erhöhte Pulsfrequenz (bis 160/min), erhöhte systolische Blutdruck, Extrasystolen, Rhythmusstörungen des Herzens, Tremor an Händen, Zunge und Augenlidern, Nervosität, Erregungs- und Angstzustände, schlechter Schlaf, wenig Appetit, Konzentrationsschwäche, vasomotorische Störungen, Schweißausbrüche, Haarausfall, Abmagerung, die in schweren Fällen bis zur Kachexie führt, erhöhte Stoffwechsellage, erhöhter Grundumsatz (50 - 100 %), oft subfebrile Temperaturen (37 - 37,5 °C).

In besonders schweren Fällen (jedoch selten) kommt es zum Koma thyreotoxikum (FELLINGER 1951).

Durch die weitgehende Beteiligung der Schilddrüse an dem Krankheitsgeschehen kommt es auch zu der Veränderung des normalen Jodgehaltes.

a) Erhöhungen des Protein-gebundenen Jods im Blut (PBI-Werte)

Die Schilddrüse befindet sich bei den Hyperthyreosen in einem Zustand der Überaktivität. Sie produziert mehr Hormone als normal und gibt diese auch im erhöhten Maß in das Blut ab. Hieraus resultiert ein ständig gesteigerter Hormonjodspiegel, der in Form der sog. PBI-Werte ermittelt wird (Normalwerte liegen zwischen 3,5 und 8,5 µg/100 ml, KIEFER 1968).

Folgende Werte waren in der Literatur verzeichnet:

A u t o r	Anzahl d. unters. Pers.	PBI-Werte in $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$	
		Durchschnitts- werte	Streubreite
KLEIN, ZIMMERMANN, LINS, 1960	58	11,1	-
ABOUL-KHAIR, CROOKS, 1965	11	9,3	6,3 - 22,0
HARRISON, HARDEN, ALEXANDER, WAYNE, 1965	5	-	10,6 - 14,3
ALEXANDER, FARLANE, PAPADOPOULOS, MASON, HARDEN, WAYNE, 1966	28	12,1	8,4 - 19,1
ALEXANDER, FARLANE, PAPADOPOULOS, MASON, HARDEN, WAYNE, 1966	8	10,9	8,9 - 12, 4

b) Erniedrigung des anorganischen Blutjods

Das anorganische Blutjod setzt sich zusammen aus dem mit der Nahrung aufgenommenen Jod und aus Jodiden, welche durch den chemischen Abbau der Schilddrüsenhormone frei werden, nachdem diese im Gewebe ihre

Aufgabe erfüllt haben (SHALOM 1966).

Die bei Hyperthyreose zu beobachtende Erniedrigung des Jodidspiegels im Blut führt man darauf zurück, daß einmal die überaktive Schilddrüse mehr anorganisches Jod zum Aufbau von Hormonen braucht, zum zweiten im Urin, im Gegensatz zur Euthyreose, auch organische Jodverbindungen ausgeschieden werden. Diese werden erst gar nicht zu Jodiden abgebaut und erscheinen deshalb auch nicht als anorganisches Jod im Blut (ALEXANDER, PAPADOPOULOS, HARDEN, MacFARLANE, MASON und WAYNE 1966).

Außerdem konnten bei Hyperthyreose vermehrte Ausscheidungen von Jod durch die Faeces beobachtet werden und HARRISON, HARDEN, ALEXANDER und WAYNE (1965) sehen hierin einen weiteren Grund für den Jodidmangel im Körper.

In nachstehender Übersicht sind einige Blutjodidwerte bei Thyreotoxikose zusammengestellt.

A u t o r	Anzahl d. unters. Pers.	Jodid im Blut in $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ bei Thyreotoxikose	bei Euthyreose (Vergleichsgruppe)
ABOUL-KHAIR, CROOKS, 1965	11	0,11	0,2
ALEXANDER, PAPADOPOULOS, HARDEN, FARLANE, MASON, WAYNE, 1966	36	$0,11 \pm 0,016$	$0,18 \pm 0,015$
SHALOM 1966	22	$0,1^{+)}$	0,36

+) Dies war der niedrigste Wert, der in der Gruppe der Thyreotoxiker bestimmt werden konnte. Niedrigere Werte konnten wegen der Unempfindlichkeit der Bestimmungsmethode (direkte Bestimmungsmethode nach ALEXANDER 1962) nicht angegeben werden.

c) Jodausscheidung im Urin

RALL (1950) berichtete, daß er im Harn thyreotoxischer Patienten, im Gegensatz zu Euthyreotikern, welche praktisch nur anorganisches Jod ausscheiden (KIEFER 1968), größere Mengen organisch gebundenen Jods vorfand.

Durch Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Jod stellte er fest, daß bei Hyperthyreotikern 12 bis 40 % des Urinjods in organischer Form vorlag; bei schilddrüsennormalen Vergleichspersonen waren es stets unter 2 %, was man praktisch vernachlässigen kann.

ALEXANDER, PAPADOPOULOS, HARDEN, MacFARLANE, MASON und WAYNE (1966) konnten diese Feststellung mit eigenen Untersuchungen bestätigen. Sie fanden bei 13 hyperthyroiden Versuchspersonen, daß das im Urin ausgeschiedene Jod im Durchschnitt zu 13,1% organischer Natur war. Bei einer weiteren Analyse mit 11 Patienten stellten sie fest: das Gesamtjod im Urin betrug $6,8 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, hiervon war der anorganische Anteil $5,2 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, der organische $1,6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, das sind 23,5 % der Gesamtausscheidung.

Wie wir sehen wird bei Thyreotoxikern im Gegensatz zu Schilddrüsenengesunden ein erheblicher Anteil organisch gebundenes Jod durch den Urin ausgeschieden. Die Gesamtausscheidung scheint jedoch nicht erhöht zu sein. HARRISON, HARDEN, ALEXANDER und WAYNE (1965) zeigten im Rahmen einer Jodstoffwechseluntersuchung, daß eine Gruppe von 5 Hyperthyreotikern mit durchschnittlich $53,6 \mu\text{g}/\text{Tag}$ sogar eine geringere Jodausscheidung im Urin aufwies, als eine unter gleichen Bedingungen (Jodaufnahme täglich ca. $90 \mu\text{g}$) untersuchte Gruppe von 5 Euthyreotikern. Hier lag der Durchschnittswert bei $61,8 \mu\text{g}/\text{Tag}$.

d) Jodausscheidung durch die Faeces

Schon im Jahre 1938 berichteten PUPPEL und CURTIS

von erhöhten Jodausscheidungen durch die Faeces im Zustand der Hyperthyreose. Van MIDDLESWORTH (1960) fand in einem Fall von Thyreotoxikose 83,ug/Tag im Stuhl. WAYNE, KOUTRAS und ALEXANDER (1964) gaben von 7 Patienten Werte an, die sich von 8 bis 276,ug/Tag bewegen.

HARRISON, HARDEN, ALEXANDER und WAYNE (1965) verglichen 5 gesunde Personen mit 8 Hyperthyreotikern, die alle täglich etwa die gleiche Menge Jod (ca. 90,ug) zu sich nahmen. Sie fanden: die faecale Jodausscheidung war bei den Kranken mit 37,2,ug/Tag etwa 2 1/2 mal so hoch wie bei den Gesunden, die im Durchschnitt täglich nur 15,0,ug ausscheiden.

Die Autoren nahmen an, daß es in Folge des erhöhten Schilddrüsenhormonspiegels im Blut zu einer vermehrten Ausscheidung organischer Jodanteile über den Weg Leber-Galle-Darm-Faecalien kommt.

2. Bei Hypothyreosen und Jodmangelerkrankungen

Das sind Krankheitsbilder, welche durch eine Minderung oder ein völliges Fehlen der Schilddrüsenfunktion verursacht werden. Sie können hervorgehoben werden:

- a) Durch ein angeborenes, teilweises oder gänzlich fehlendes Fehlen der Schilddrüse (Thyreoplasia congenita)
- b) Durch Erkrankungen der Schilddrüse in den ersten Lebensjahren (infantiles Myxödem). Auslösende

Krankheiten sind besonders kindliche Infektionskrankheiten wie Masern, Scharlach und Diphtherie.

- c) Durch chronischen Jodmangel, besonders im Hochgebirge (Jodmangelkrankheiten und endemischer Kretinismus)
- d) Durch Operationen der Schilddrüse (artefizielles Myxödem)
- e) Durch anlagemäßig bedingte Schilddrüsenschwäche (idiopathisches Myxödem). Diese tritt gewöhnlich bei Frauen zwischen dem 20. und 60. Lebensjahr auf. Meist nach schweren Infektionen (Syphilis, Tabes) kommt es zu einer Atrophie des Schilddrüsengewebes, ebenfalls durch andere körperliche Belastungen, wie z.B. Schwangerschaft.

Symptome:

Sie umfassen eine weite Skala von Erscheinungsbildern, die im Einzelfall verschieden stark ausgeprägt sind und auch nicht alle gleichzeitig am einzelnen Kranken auftreten: Strumabildungen, Herabsetzung aller Stoffwechselvorgänge, Grundumsatzerniedrigungen bis zu 50 % unter den Normalwert sinkend, Gewichtszunahme, Bradykardie, die Haut wird teigig, pastös, derb (sog. Myxödem), Hyperkeratosen und Degeneration an den Hautanhangsgebilden, stupider Gesichtsausdruck, Herabsetzung der Psychomotorik, Dämpfung der psychischen Sphäre, Apathie.

Tritt die Krankheit bereits im Wachstumsalter auf, dann kommt es zu Wachstumsstörungen (Ossifikation),

Kleinwuchs, Intelligenzminderung und in schweren Fällen zur Verblödung und Idiotie (Kretinismus) (FELLINGER 1951). Weitere Folgen können sein: Schwerhörigkeit, Taubstummheit, Myokardschäden, Gefäßschäden und Schädigung der Keimdrüsen, wie Sterilität und erhöhte Abortusgefahr (KUTSCHERA-AICHBERGEN 1961b).

Durch die verminderte Tätigkeit der Schilddrüse werden zu wenig Hormone gebildet.

Das zeigt sich durch eine

a) Erniedrigung des Protein-gebundenen Blutjodspiegels

FRISCHAUF, HONETZ, JESSERER, KOTZAUER, STEFFENELLI (1960) beobachteten bei Hypothyreotikern PBI-Werte von 1,0 - 2,5 µg/100 ml.

KUTSCHERA-AICHBERGEN (1961a) berichtete von 23 Fällen, bei denen PBI-Werte von 1,3 - 3,8 µg/100 ml reichten.

HARRISON, HARDEN, ALEXANDER und WAYNE (1965) fanden bei 3 Patienten mit unbehandelter Hypothyreose PBI-Werte in Höhe von 0,1 - 2,8 µg/100 ml.

b) Erniedrigte Jodausscheidung im Urin bei chronischem Jodmangel

In den Jodmangelgebieten werden neben den häufig auftretenden Hypothyreosen als weitere Folge der chronischen "Jodunterernährung" ständig erniedrigte Urinjodwerte registriert. Die Jodbestimmung im Harn wird deshalb nicht selten als Methode benutzt, um Jodmangelverhältnisse festzustellen.

KUTSCHERA-AICHBERGEN (1961a) berichteten von einer solchen Untersuchung aus den Jodmangelgebieten der Steiermark, bei welcher folgende täglichen Urinjodwerte gefunden wurden:

Zahl d. unters. Fälle	Urinjod in $\mu\text{g}/24 \text{ Std.}$		
	Durchschnitts- werte	höchster Wert	niedrigster Wert
21	16	29	2
20	33	61	9

Im Vergleich zu den Gegenden mit normalen Jodverhältnissen sind diese Ausscheidungswerte deutlich erniedrigt (Normalwerte liegen zwischen 50 und 200 $\mu\text{g}/24 \text{ Std.}$, KIEFER 1968).

B) Bei verschiedenen Erkrankungen, jedoch gesunder Schilddrüse

1. Erhöhung des Jodstoffwechsels bei Fieberzuständen

BECK, PASQUIER und BÉRAUD (1956) untersuchten die Auswirkungen langanhaltender Fieberzustände auf den Jodstoffwechsel. Als Versuchspersonen dienten 12 Patienten, die als Folge verschiedener Infektionskrankheiten schon mindestens 2 Wochen an chronisch sich wiederholenden Fieberzuständen litten. Die Autoren bestimmten zu diesem Zweck:

- a) Grundumsatz
- b) PBI-Werte
- c) Aufnahme von Jod¹³¹ durch die Schilddrüse

d) Konversionsindex

Der Konversionsindex gibt 24 Stunden nach der Einnahme von radioaktiv markiertem Jod das Verhältnis von Radioaktivität des Protein-gebundenen Jod und der Radioaktivität des gesamten Plasmajods an. Er beschreibt somit die Schnelligkeit der Umwandlung von anorganischem in organisches Jod durch die Schilddrüse.

Folgende Durchschnittswerte wurden beobachtet:

PBI-Werte in $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$	Fixation von Jod ¹³¹ durch d. Schilddrüse (in % d. verabreichten Menge)					Konversions- index in %	Grundumsatzer- höhung in %
	1h	3h	6h	24h	48h		
9,6	9,7	19,5	32,7	44,8	49,4	44,9	+ 1,8
zum Vergleich: durchschnittliche Normalwerte							
5,5	8,0	14,9	23,4	38,6	40,6	21,8	-

Die erhaltenen Mittelwerte zeigen, daß durch das chronisch persistierende Fieber der gesamte Jodstoffwechsel gegenüber normalen Verhältnissen erhöht wurde. Besonders hoch ist die Steigerung beim Konversionsindex und den PBI-Werten.

Ob es sich bei den beobachteten Erscheinungen um eine durch das Fieber entstandene, echte Hyperthyreose, oder um die Folgen einer, Fieberzustände stets begleitenden, Hypersympatikonie handelt, können die Autoren nicht schlüssig beantworten.

2. Der Jodstoffwechsel bei malignen Tumoren

In einer großen Anzahl von Veröffentlichungen wurde seit einigen Jahrzehnten berichtet, daß bei Kranken mit bösartigen Geschwülsten in einem hohen Prozentsatz ein erhöhter Grundumsatz zu beobachten ist. Daß dieser erhöhte Stoffwechsel mit dem Tumorstadium im Zusammenhang steht, zeigte sich, als nach operativer Entfernung der Geschwulst der erhöhte Grundumsatz zu Normalwerten zurückfiel (BIOLOTO 1931, JURA 1935). Ähnliche Beobachtungen wurden bei Leukämie nach Bestrahlungen gemacht (BALDRIDGE und BARER 1933).

Der Frage, ob dieser gesteigerte Stoffwechselzustand in irgendeinem Zusammenhang mit der Schilddrüsenfunktion und dem Jodstoffwechsel steht, wurde von mehreren Autoren nachgegangen. In 15 Fällen von Leukämie fanden ALBRIGHT und MIDDLETON (1950) in 14 Fällen normale Aufnahme von verabreichtem Jod¹³¹ durch die Schilddrüse. Von FREEDBERG (1952) wurde die gleiche Beobachtung gemacht.

BARNES, ARONS, FOSTER und WRIGHT (1957) untersuchten bei 37 an verschiedensten neoplastischen Erkrankungen leidenden Patienten den Grundumsatz und die Aufnahme von Jod¹³¹ durch die Schilddrüse. Bei 22 von 35 Patienten (59,5 %) war der Grundumsatz deutlich erhöht, jedoch nur 3 der 22 zeigten eine erhöhte Jod¹³¹-Aufnahme durch die Schilddrüse.

Die Verfasser kamen zu der Ansicht, daß die Schilddrüse für die Erhöhung des Grundumsatzes bei Krebspatienten nicht verantwortlich ist.

SCOTT, REILLY und SEARLE (1960) standen 43 krebskranke und eine Gruppe euthyroider nicht kanzeröser Patienten zur Verfügung. Jeder Versuchsperson wurden 50 - 100 μ C Jod 131 verabreicht und nach 24 und 48 Stunden das PBI 131 und die Aufnahme von Jod 131 durch die Schilddrüse gemessen. Dabei stellte sich heraus, daß der PBI 131 -Spiegel Krebskranker gegenüber den Kontrollpersonen keine wesentliche Veränderung zeigte. Die 24 und 48 Stunden-Aufnahme von Jod 131 der Schilddrüse war bei den Tumorpacienten sogar signifikant erniedrigt.

Auch diese Ergebnisse sprechen dafür, daß die Schilddrüse an der vielfach zu beobachtenden Stoffwechselsteigerung Krebskranker nicht beteiligt ist.

Auf der anderen Seite jedoch wurden auch erhöhte PBI-Werte gefunden. CARTER und FELDMAN (1960) bestimmten die PBI-Werte von Patientinnen mit Mammakarzinomen. Der Untersuchung dienten 3 Gruppen:

- Gruppe A: fortschreitende metastasierende Mammakarzinome
- Gruppe B: operierte Mamma-Carzinome seit mindestens 3 Jahren beschwerdefrei
- Gruppe C: gesunde Vergleichspersonen

Die PBI-Bestimmungen wurden ausgeführt nach der Methode von ZAK (nasse Mineralisierung mit Chlorsäure).

	Anzahl d. Patienten	Durchschnitts- alter in Jahren	Serum PBI-Werte in $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ Durchschnittsw.
Gruppe A	46	60	$7,4 \pm 1,3$
Gruppe B	27	66	$6,3 \pm 1,0$
Gruppe C	20	56	$6,5 \pm 1,2$

Ergänzend zu diesen Ergebnissen ist zu sagen:

In einer zusätzlichen Untersuchung mit 3 Frauen der Gruppe A und einer gesunden Person der Gruppe C wurde festgestellt, daß die Bindungskapazität der TBP-Fraktion "thyroxine-bindung-protein" gegenüber Thyroxin (KIEFER 1968) ähnlich wie bei Schwangerschaft auch bei den schwer Krebskranken erhöht war.

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß in der Gruppe der Patienten mit schwerem, metastasierendem Brustkrebs die durchschnittlichen PBI-Werte gegenüber den beiden anderen Gruppen signifikant erhöht waren. Eine mögliche Erklärung für diese Erhöhung sehen die Verfasser in der erwähnten stärkeren Bindungskapazität der TBP-Fraktion. Sie betonen jedoch abschließend, daß dies von ihnen nicht bewiesen wurde und weitere Untersuchungen in dieser Richtung nötig sind.

3. Erniedrigte PBI-Werte bei schweren Erkrankungen verschiedener Art

Der Frage, ob es bei schwersten Erkrankungen allgemein zu einer Veränderung der Schilddrüsentätigkeit oder des Jodstoffwechsels kommt, gingen ENGSTROM

uns MARKARDT (1955) nach. Sie untersuchten zu diesem Zweck bei schwerstkranken Patienten mit verschiedenen Krankheiten, wie Karzinomen, Urämien, schweren Herzfehlern, Schlaganfällen, Herzinfarkten, den Hormonjodspiegel im Blut (PBI-Werte).

Die gefundenen Werte waren:

20 chronisch schwerstkranke Patienten		12 akut schwerstkranke Patienten	
PBI-Werte in $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$		PBI-Werte in $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$	
Mittelwert	Streubreite	Mittelwert	Streubreite
3,0	1,2 - 6,4	4,4	3,1 - 5,9

Ergänzend und erklärend ist zu sagen:

Bei den 12 Patienten mit akuten Leiden konnte keine bemerkenswerte Abweichung von der Normalen PBI-Skala ($3,5 - 8,5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) festgestellt werden. Lediglich ein Kranker lag mit $3,1 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ unter dem Normalbereich.

Änders war es bei den chronisch erkrankten Patienten: Von den 20 untersuchten Patienten wiesen 14, das sind $2/3$ der Anzahl, mit unter $3,5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ liegenden PBI-Werten eine deutliche Erniedrigung in dieser Hinsicht auf.

Die Autoren versuchten auch mögliche Zusammenhänge für diese Erscheinung zu finden. Sie zeigten, daß mit der Erniedrigung der PBI-Werte gleichzeitig ein signifikanter Abfall der Blutalbumine vorlag, was

für einen Zustand der Unterernährung spricht, hervorgerufen durch die chronische "konsumierende" Erkrankung.

Es wird die Möglichkeit angedeutet, daß es durch diesen Eiweißmangel zu verringerter Bildung oder Ausschüttung von Hormonen durch die Schilddrüse kommt. Jedoch auch eine vermehrte Verwertung von Thyroxin in der Peripherie wird diskutiert. Eine bindende Antwort vermögen die Verfasser nicht zu geben.

4. Erhöhte Jodausscheidung im Schweiß bei zystischer Fibrose des Pankreas

Di SANT' AGNESE, DARLING, PERERA und SHEA (1953) stellten fest, daß Kinder mit zystischer Pankreasfibrose hohe Konzentrationen von Kalium, Natrium und Chloriden im Schweiß aufwiesen. BESSMAN (1956) berichtete, daß er bei Kindern mit dieser Krankheit abnorm hohen Jodgehalt im Speichel beobachten konnte. Angeregt durch diese Feststellungen, wollten BRODKEY und GIBBS (1960) wissen, ob die Jodausscheidung durch den Schweiß ebenfalls eine Veränderung erfährt. Die Untersuchungen wurden mit radioaktiv markiertem Jod¹³¹ ausgeführt. Einer Gruppe von Kindern mit zystischer Fibrose des Pankreas wurden zum Vergleich Kinder gegenübergestellt, die mit Sicherheit nicht an dieser Erkrankung litten. Die auftretenden Aktivitäten im Serum und Schweiß wurden gemessen und in Beziehung zueinander gebracht.

Anzahl d. unter- suchten Kinder	Radioaktivität Jod ¹³¹ im Schweiß	
	Radioaktivität Jod ¹³¹ im Serum	
(Durchschnittswerte)		
zystische Pankreas- fibrose	13	0,67
Kontroll- gruppe	14	0,17

Die auftretende Radioaktivität von Jod¹³¹ und damit auch der Gehalt an verabreichtem Jod¹³¹ war im Schweiß der Kinder mit Fibrose wesentlich höher als bei der Kontrollgruppe.

Hiermit gelang es den Autoren zu zeigen, daß die Schweißdrüsen von Kindern mit zystischer Fibrose des Pankreas nicht nur Kalium, Natrium und Chloride stärker konzentrieren und ausscheiden, sondern auch Jod.

Über die Ursachen oder den Mechanismus dieser Erscheinung vermochten die Verfasser jedoch nichts auszusagen.

III. Der Jodgehalt von Organen bei verschiedenen Erkrankungen

1. Der Jodgehalt verschiedener Organe bei schweren Krankheiten Verstorbener

WEISCHER (1968) bestimmte bei 24 menschlichen Leichen den Jodgehalt von Schilddrüse, Tymus, Ovar, Nebenniere, Milz, Leber und Niere. Die Jodbestimmung erfolgte mit der Cer-Arsen-Reaktion nach SANDELL und KOLTHOFF (1934).

Der Jodgehalt der menschlichen Organe wird in nachstehender Übersicht in $\mu\text{g}/100 \text{ g}$ Trockensubstanz angegeben.

Jodgehalt in $\mu\text{g}/100 \text{ g}$ Trockensubstanz

Nr.	Alter	Sektionsbefund	Schilddrüse	Thymus	Ovar	Nabenniere	Milz	Leber	Niere
1	Totgeburt	Hydrops	-	19,0	31,6	-	Spuren	Spuren	7,5
2	36 Std.	Ateminsuffizienz, Unreife	10 780	147,0	108,0	31,3	Spuren	Spuren	25,0
3	3 Monate		46 600	237,5	193,0	81,0	14,0	22,0	Spuren
4	4 Jahre	Unfall	105 600	261,0	269,0	-	176,0	113,0	618,0
5	6 Jahre	Lymphogranulomatose	55 400	190,0	198,0	66,2	Spuren	16,8	77,1
6	26 Jahre	Gravidität V Mon., Leberdystrophie	233 200	-	1 350,0	-	109,0	9 920,0	103,3
7	34 Jahre	Schrumpfniere, Urämie, Sepsis	6470000	-	88,0	173,0	114,0	74,0	18,0
8	35 Jahre	Glomerulonephritis	221 500	1 185,0	316,0	697,0	158,0	244,0	528,0
9	37 Jahre	n. Entbindung, Cholelithiasis, Fettleber	255 000	-	550,0	253,0	485,0	305,0	656,0
10	39 Jahre	n. Operation Lungenembolie	39 000	-	163,0	-	26,5	24,3	22,8
11	45 Jahre	Glomerulonephritis, aktive Lungen-Tbc.	255 500	-	102,0	238,0	103,3	67,0	113,7
12	46 Jahre	postoperatives Nierenversagen	105 000	-	672,0	-	635,0	207,0	541,0
13	47 Jahre	Hirntumor	590 000	-	1 630,0	-	492,0	398,0	3 960,0
14	49 Jahre	Diabetes, Abszesse in fast allen Organen	86 1000	-	13 900,0	-	8 400,0	7 360,0	20 500,0
15	50 Jahre	Hirnblutung, Hypertonie	140 000	-	257,0	181,0	137,0	129,0	202,0
16	56 Jahre	Lungenembolie	195 500	-	151,8	282,8	53,8	84,3	121,0
17	57 Jahre	op. Mammacarcinom	61 100	-	194,0	170,0	17,1	14,4	14,7
18	59 Jahre	Glioblastoma multiforme	446 000	-	960,0	225,0	90,0	90,3	6 250,0
19	61 Jahre	Darminfarkt, Thrombose, Basedow	1 084 500	-	11 350,0	6 325,0	6 225,0	6 850,0	9 125,0
20	61 Jahre	Mitralklappenfehler	154 000	-	3 380,0	2 090,0	1 830,0	1 680,0	9 100,0
21	63 Jahre	Pneumonie, Parkinson	140 000	-	30,5	28,3	35,3	Spuren	15,3
22	67 Jahre	Schrumpfniere	66 800	-	182,0	Spuren	100,0	89,4	13,3
23	67 Jahre	Pneumonie, Fettleber	336 500	-	178,0	600,0	233,5	78,8	15,3
24	78 Jahre	Lebercarcinom	45 200	-	650,0	-	143,0	88,5	203,0

Der Jodgehalt der Organe zeigte große individuelle Unterschiede. Da es sich um Organe von Patienten handelt, die an akuten oder chronischen Krankheiten verstorben waren, kann man annehmen, daß die Jodverteilung im Organismus durch das Krankheitsgeschehen beeinflußt wurde. So ist es z.B. nicht möglich die zum Teil stark auseinander gehenden Werte in der Niere anders zu erklären. Fast immer ist das Ovar nächst der Schilddrüse das jodreichste Organ. Das gilt sowohl für Kinder (Fall 1 - 5), als auch für ältere Frauen (Fall 15, 17 - 20). Hierdurch konnte die Feststellung einiger älterer Autoren (STURM und BUCHHOLZ 1928), die in den Ovarien von Frauen in der Menopause nur noch Spuren von Jod entdeckten, nicht bestätigt werden. Ein Zusammenhang zwischen Funktionszustand dieses Organs und seinem Jodgehalt scheint also nicht vorhanden zu sein.

In einigen Fällen übertraf der Jodgehalt der Nebennieren den der anderen Organe (Fall 7, 8, 11 und 23). Es waren dies Todesfälle, bei denen akute Krankheiten, meist Infektionen vorlagen. Es wird die Möglichkeit angedeutet, daß dieser erhöhte Jodgehalt im Zusammenhang mit einer größeren Aktivität der Nebennierenrinde stehen könnte, wie sie bei Infektionskrankheiten meist in Form von vermehrter ACTH-Ausschüttung beobachtet wird.

Abschließend betonte die Autorin, daß es bis heute noch unbekannt ist, in welcher Form das Jod in den Organen und Geweben außerhalb der Schilddrüse vorliegt. Während LELOUP und FONTAINE (1960), sowie VOLPERT (1958) fanden, daß Radiojod im Ovar von

Fröschen in anorganischer Form verbleibt, sprechen die Befunde von MORTON (1943) dafür, daß Jod¹³¹ selbst bei schilddrüsenlosen Ratten organisch gebunden wird, ja daß sogar eine Thyroxinsynthese außerhalb der Schilddrüse möglich ist.

2. Aufnahme von radioaktiv markiertem Jod durch erkrankte Organe

a) Erhöhte Aufnahme von Jod¹³¹ durch Krebsgewebe des Magens

CLODE, SOBRAL, LIMA BASTO und BAPTISTA (1961) berichteten über die Verteilung von Radiojodgaben in der normalen und karzinomatös veränderten Magenschleimhaut. 24 Stunden vor der Operation wurde 6 Patienten 1 µC Jod¹³¹ i.v. verabreicht. Nach Entfernung des Tumors und des angrenzenden noch gesunden Gewebes wurde mit Hilfe eines Szintillationsdetektors die Radioaktivität sowohl im malignen als auch im benignen Gewebe gemessen.

Zusammengestellt in einer Übersicht wurde folgendes beobachtet:

Patient	Histologische Diagnose	Radioaktivität d. Tumorgewebes
		Radioaktivität d. gesunden Gewebes
1	Adenocarcinom	3,3
2	Adenocarcinom	3,4
3	Adenocarcinom	3,4
4	Adenocarcinom	21,8
5	Adenocarcinom	30,9
6	callöses Ulcus	0,58

In 5 Fällen (1 - 5) war die Aufnahme von Jod¹³¹ und damit die auftretende radioaktive Strahlenmenge durch das Tumorgewebe wesentlich größer als durch das gesunde Gewebe. Im Fall 6 war es umgekehrt. Hier stellte sich jedoch nachträglich durch eine genaue histologische Untersuchung heraus, daß es sich nicht um ein Karzinom, sondern um ein callöses Ulcus handelte.

b) Erhöhte Aufnahme von Jod¹³¹ durch Infarktgewebe des Herzens

DREYFUSS, HOCHMAN, BEN-PORATH und MENCZEL (1958) verabreichten 9 Herzinfarktpatienten und 7 Kontrollpersonen (mit gesunden Herzen) je 200 μ C radioaktives Jod¹³¹. Die auftretende Radioaktivität wurde mit einem Szintillationszähler gemessen. Dabei zeigten sich die auftretenden Strahlungen über dem Herzen bei den Infarktpatienten im Durchschnitt 2 - 3mal so hoch wie bei den Kontrollpersonen (gemessen 24 Stunden, 48 Stunden und 6 - 7 Tage nach der Verabreichung). Als sieben Tage nach der Jod¹³¹-Gabe einer der Infarktpatienten starb, wurde eine Autopsie durchgeführt. Gewebeproben der Infarktzone wiesen einen 50 - 70 % höheren Jod¹³¹-Gehalt auf, als das gleichzeitig untersuchte intakte Myokard.

Es wurde so gezeigt, daß der nekrotisch veränderte Herzmuskel offensichtlich mehr Jod¹³¹ aufnimmt als der unversehrte.

IV. Die Wirkung nicht-jodhaltiger Medikamente auf den Jodgehalt des Blutes

A) Erhöhung des Protein-gebundenen Blutjods

1. Durch Oestrogengaben

Seit erstmals im Jahre 1948 (HEINEMANN, JOHNSON und MAN) bekannt wurde, daß während der normalen Schwangerschaft gesunder Frauen die PBI-Werte sichtlich erhöht sind, haben sich viele Autoren damit beschäftigt, die Ursachen für diese Erscheinung zu finden. Von Anfang an war man der Ansicht, dies müsse mit dem veränderten Hormonhaushalt der Schwangeren im Zusammenhang stehen.

Mehrere Autoren konnten zeigen, daß die Verabreichung von Oestrogenen die gleiche Wirkung in Richtung PBI-Erhöhung hat wie eine Schwangerschaft. Dies gilt sowohl für Frauen als auch für Männer.

DOWLING, FREINKEL und INGBAR (1956) zeigten mit Diaethystilböstrol (synthetisches Oestrogen) ein Ansteigen der PBI-Werte nach einer Woche der Medikation um durchschnittlich $1,8 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Normalwerte waren erst wieder 2 Monate nach dem Absetzen eingetreten. Sie benutzten hierbei eine tägliche Gabe von 20 ml.

ENGSTROM, MARKARDT und LIEBMAN (1952) konnten mit 5 mg Premarin (ein anderes synthetisches Oestrogen) den gleichen Effekt erzielen.

Der Mechanismus dieser Oestrogenwirkung wird von mehreren Autoren diskutiert. ENGBRING und ENGSTROM

(1959) zeigen ein Anwachsen der Bindungskapazität der Blutproteine gegenüber Thyroxin. Andere Verfasser, wie DOWLING, FREINKEL, INGBAR (1956); ROBBING, RALL (1955) und FREEDBERG (1957) berichten von einem Anwachsen der Bindungskapazität der sog. TBP-Fraktion (KIEFER 1968).

ALEXANDER und MARMORSTON (1961) studierten in einer Versuchsserie zwei weitere synthetische Oestrogene, Äthinylöstradiol und Manvene, auf ihre PBI-erhöhende Wirkung. Die Versuchspersonen waren 44 Männer und 27 postklimakterische Frauen. Die PBI-Werte wurden nach der Methode von BARKER, modifiziert von WARE, bestimmt.

Die Untersuchungen führten zu folgenden Ergebnissen:

Wirkung von Äthinylöstradiolgabe auf die PBI-Werte bei Frauen (postklimakterische)

Zahl d. unters. Pers.	Dauer der tägl. Medikation	Dosis	Durchschnittl. PBI-Werte in $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$	Durchschnittl. PBI-Erhöhung nach d. Medikation in $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$
27	1 - 2 Monate	0,005- 0,04mg	Zuvor: $5,2 \pm 1,3$ Danach: $6,9 \pm 1,2$	$1,7 \pm 2,0$

Wirkung von Äthinylöstradiol- und Manvenegabe auf
PBI-Werte bei Männern

Zahl d. unters. Pers.	Medikament	Dauer d. Medika- tion	tägl. Dosis	Durchschnittl. PBI-Werte in $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$	Durchschnittl. PBI-Erhö- hung n. d. Medika- tion in $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$
31	Äthinyl- östradiol	1-12 Monate	0,01- 0,5mg	Zuv. 5,1 $\pm$ 1,0 Dan. 7,3 $\pm$ 1,9	2,1 $\pm$ 2,0
18	Manvene	1-12 Monate	10-80 mg	Zuv. 5,4 $\pm$ 1,2 Dan. 7,4 $\pm$ 1,9	2,0 $\pm$ 1,0

Die Ergebnisse zeigen:

1. Durch die beiden genannten synthetischen Oestrogene wird der Protein-gebundene Blutjodspiegel deutlich angehoben.
2. Der durchschnittliche Anstieg nach Äthinylöstradiol war bei Frauen 1,7 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$, bei Männern 2,1 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Nach Manvene stieg bei den Männern der PBI-Wert um durchschnittlich 2,0 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$.
3. Bei den angewandten Dosierungen für Äthinyl-östradiol war dieses Medikament bei Frauen 5 - 6mal wirksamer als bei Männern.
4. Ferner zeigen gleichzeitig mitlaufende Versuche, daß Äthinylöstradiol, bei Frauen in geringer Dosis als 0,005 mg/täglich und bei Männern weniger als 0,02 mg/täglich verabreicht, nicht wirksamer den PBI-Wert an hob, als ein Placebopräparat.

B) Senkung des Protein-gebundenen Blutjods

1. Durch Testosterongaben

KEITEL und SHERER (1957) untersuchten die Wirkung von Testosterongaben auf die PBI-Werte. Als Versuchspersonen dienten 6 vorpubertäre Kinder und 7 erwachsene Frauen. Die Kinder bekamen ungefähr 40 Tage lang 3 - 4mal täglich 25 mg Methyltestosteron peroral verabreicht. Die Frauen erhielten (zeitlich verschieden über 15 - 55 Tage) täglich 50 mg Testosteron-Propionat i.v.

Die Ergebnisse waren:

Bei den Kindern kam es in 5 Fällen zur Erniedrigung der PBI-Werte. In 4 Fällen lagen sie deutlich in dem Bereich der Hypothyreose (das sind Werte, die unter $3 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ liegen).

Bei den 7 Frauen kam es in jedem Fall zur Erniedrigung, bei 5 Frauen waren sie ebenfalls im hypothyroiden Bereich.

Nach Aussetzen der Therapie stiegen bei allen 13 Patienten die gefallenen Werte langsam wieder an.

FEDERMAN, ROBBINS und RALL (1958) machten den Versuch, den Mechanismus dieser Erscheinung zu erklären. Sie stellten in einer Untersuchung fest: durch Testosteron-Präparate wird die Bindungskapazität der α -Globuline gegenüber Thyroxin stark herabgesetzt. Hierdurch steigt zwar die Menge des sog. "Freien Thyroxins" an, an die Blutproteine wird jedoch weniger gebunden. Das zeigt sich dann in der beobachteten Erniedrigung der PBI-Werte.

2. Durch Corpus-luteum-Hormongaben

In einer kurzen Mitteilung berichtete LÖVEI (1959) über die Wirkung des Corpus-luteum-Hormons auf die PBI-Werte beim Menschen. Er konnte bei einer an Schilddrüsenüberfunktion leidenden Patientin beobachten, daß ihr PBI-Wert während der Menstruation 16, $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$, am 1. Tag nach der Menstruation 10, $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ und am 14. Tag - vom Beginn der Menstruation gerechnet - nur 6,4 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ betrug. Auf Grund dieser Beobachtung wurde die Wirkung von Corpus-luteum-Hormon auf die PBI-Werte bei 10 Kranken bestimmt. Es waren 8 Männer und 2 Frauen, denen 5 Tage lang täglich 30 mg Corpus-luteum-Hormon (Glanducorpin) verabreicht wurde.

Wirkung von Corpus-luteum-Hormon auf die PBI-Werte.

Patient	Geschlecht	Krankheit	PBI in $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$	
			vor der Behandlung	nach der Behandlung
1	m	Hyperthyreose	28,5	22,0
2	m	"	14,0	9,0
3	m	"	6,2	5,2
4	m	Diencephalosis	4,5	5,0
5	m	Leberzirrhose	6,0	1,0
6	w	Uterus-Ca	6,6	5,0
7	w	Neurasthenie	4,5	4,0
8	m	Cephalalgia	6,7	4,0
9	m	veg. Dystonie	7,5	6,0
10	m	chron. Gastritis	5,7	4,1

Abgesehen von Patient 4 sind nach der Behandlung niedrigere PBI-Werte zu beobachten als zuvor. Die stärkste Wirkung wurde in der Hyperthyreose der Männer beobachtet, deren Allgemeinbefinden sich nach der Medikation wesentlich besserte.

Weitere Angaben werden nicht gemacht. Abschließend empfiehlt der Autor weitere Forschung auf diesem speziellen Gebiet.

3. Durch Salizylatgaben

AUSTEN (1958) und CHARNOCK (1959) konnten ein auffallendes Absinken der PBI-Werte beim Menschen nach Verabreichung von Salizylsäure-Präparaten beobachten.

Über den möglichen Mechanismus dieser Erscheinung wurden mehrere Untersuchungen angestellt. So konnten AUSTEN und WOLFF (1958) zeigen, daß die Wirkung der Salizylate, im Gegensatz zu den Thyreostatika, nicht auf einer Hemmung der Oxydation von Jodid zu Jod und damit der Thyroxinbildung beruht. Gleichzeitig konnten sie beweisen, daß auch die Jodaufnahme der Schilddrüse durch Salizylate, wie dies z.B. durch Thiocyanat oder Perchlorat geschieht, nicht gehemmt wird.

Um weitere Klarheit in dieser Frage zu erhalten, untersuchten HETZEL, GOOD, WELLBY und BEGG (1962) das Absinken der PBI-Werte nach Salizylatgabe bei Patienten mit unterschiedlicher Schilddrüsen-, Nebennieren- und Hypophysenfunktion.

Den Versuchspersonen wurden über mehrere Tage je 6 g Salizylat pro 24 Stunden verabreicht und die dazugehörigen PBI-Werte vor, während und nach dieser Medikation bestimmt. Es wurde die Methode der alkalischen Veraschung nach BARKER, modifiziert von ACLAND (1957), benützt.

Im Einzelnen wurden hierbei folgende Ergebnisse gefunden:

Veränderung der PBI-werte durch salizylatgabe bei 6 euthyroiden, 6 hypothyroiden und 8 hyperthyroiden Personen.

PBI-Werte in $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$
(Mittelwerte)

	vor der Gabe		während der Gabe				nach der Gabe	
	1.Tag	2.Tag	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	1.Tag	2.Tag
6 euthy- roide Personen	5,9	6,0	5,4	4,91	4,81	4,51	4,31	4,21
6 hypo- thyroide Personen	5,8	5,7	5,5	5,9	5,42	5,13	5,13	5,13
8 hyper- thyroide Personen	13,7	13,9	11,5	11,1	9,9	9,61	9,7	11,5

Veränderung der PBI-Werte durch Salizylatgabe bei
6 Personen mit verschiedenen Erkrankungen.

PBI-Werte in $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$
(Mittelwerte)

Krankheit	vor der Gabe		während der Gabe				nach der Gabe	
	1.Tag	2.Tag	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	1.Tag	2.Tag
1) op.ent- fernte Nebenniere	9,3	8,5	8,2	6,9	6,5	6,7	-	-
2) Addison'sche Krankh.	4,1	3,7	3,7	3,5	3,4	3,1	3,2	3,4
3) Akromegalie	4,9	5,2	5,2	4,8	4,2	4,4	-	-
4) Hypophysentumor	2,9	-	3,0	3,0	3,7	3,1	3,7	-
5) Diabetes insipidus n. Kopfverletzung	6,4	5,8	4,3	3,9	3,7	3,7	4,3	4,7
6) Hyperphagie n. Kopfverletzung	4,9	4,6	3,7	4,7	3,1	2,8	-	-

Aus diesen Ergebnissen sind folgende Erkenntnisse
und Schlußfolgerungen zu gewinnen:

Durch Salizylsäure-haltige Präparate kommt es zu
einer deutlichen Erniedrigung des Protein-gebundenen
Blutjodspiegels. Bei einer Dosierung von

6 mg/24 Stunden über 4 Tage wurde beobachtet: die mittlere PBI-Erniedrigung ist bei euthyroiden Personen größer (von 6,0 auf 4,5 μ g/100 ml), als bei hypothyroiden (von 5,7 auf 5,1 μ g/100 ml), am größten ist sie bei Schilddrüsenüberfunktion (von 13,9 auf 9,6 μ g/100 ml). Die Autoren führen dies auf die besondere Empfindlichkeit der hyperthyroiden Schilddrüse gegenüber einer verminderten TSH-Ausschüttung zurück (TSH = Thyreotropes Hormon der Hypophyse). Bei den Versuchspersonen mit gestörter Nebennierenfunktion, bei Verletzungen des Hypothalamus und der Akromegalie wurde eine ähnliche Senkung wie im Normalfall registriert. Lediglich bei den Patienten mit Hypophysentumor unterblieb die durchwegs beobachtete PBI-Erniedrigung. Dies wird auf eine mögliche Störung der TSH-Sekretion durch die Geschwulst zurückgeführt. Diese Ergebnisse zeigen folgende Möglichkeit auf: die fallenden PBI-Werte bei Salizylatmedikation sind einer Hemmung der TSH-Sekretion zuzuschreiben.

Eine andere Erklärung haben WOLFF, STANDAERT und RALL (1961): Wie Salizylate haben folgende Medikamente eine ähnliche PBI-erniedrigende Wirkung.

- a) Dinitrophenol (WOLFF, RUBIN, CHAIKOFF 1950;
GOLDBERG, WOLFF, GREEP 1955)
- b) Diphenylhydantoin (OPPENHEIMER, FISHER, NELSON,
JAILER 1961)
- c) Tetrachlorthyronin (WOLFF, STANDAERT, RALL 1961)

Mit Hilfe papierelektrophoretischer Untersuchungen gelang es den Verfassern zu zeigen, daß durch den Einfluß von Salizylaten und den drei oben genannten Stoffen die Bindungsfähigkeit gewisser Bluteiweißfraktionen gegenüber Thyroxin gestört wird: Salizylate und Dinitrophenol blockieren die Präalbumine, Diphenylhydantoin die α -Globuline, Tetrachlorthyronin die α -Globuline, bei hoher Konzentration auch die Präalbumine.

Die Autoren sehen in dem Verlust von Bindungskapazitäten gegenüber Thyroxin die Ursache für die Erniedrigung der PBI-Werte nach Medikation mit diesen vier Stoffen.

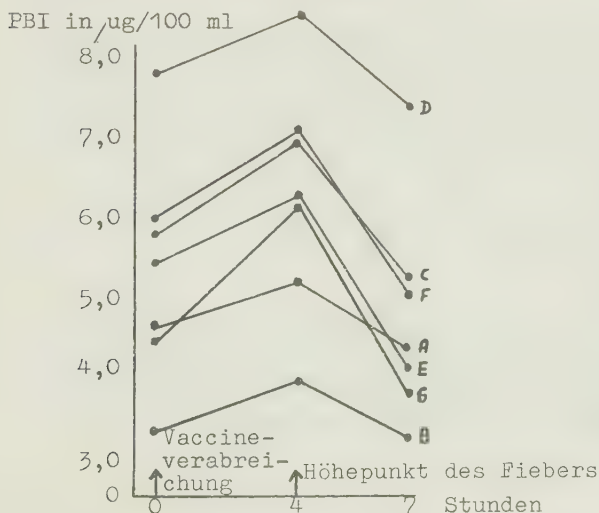
V. Einfluß therapeutischer Maßnahmen auf den Jodgehalt des Blutes

A) Erhöhung des Protein-gebundenen Blutjods

1. Durch künstliches Fieber

Nachdem BECK und Mitarbeiter (1956) gezeigt hatten, daß es bei lang anhaltenden Fieberzuständen zur Erhöhung der Schilddrüsenaktivität und zur Erhöhung Eiweiß-gebundenen-Blutjods kommt, interessierte es NEMETH (1958), ob bei künstlicher Fiebertherapie ähnliche Erscheinungen zu Tage treten. Aus psychiatrischer Indikation wurde bei 7 schilddrüsennormalen Patienten mit Typhusvaccinen ein künstlicher Fieberzustand erzeugt. Die PBI-Werte wurden nach der Methode von BARKER (1951) gemessen.

In nachstehender graphischer Darstellung sind die Ergebnisse sichtbar gemacht.



Aus dieser Darstellung ist zu erkennen:

4 Stunden nach der Vaccineinjektion (Höhepunkt des Fiebers) kommt es bei allen Patienten zu einem Anstieg der PBI-Werte (der errechnete durchschnittliche Anstieg war $0,94 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$). Dem gegenüber erfolgt 7 Stunden (gleichzeitig mit dem Absinken der Temperatur) ein Abfall des Proteinjodspiegels, der beim größten Teil der Patienten unter die Ausgangswerte reicht (durchschnittlich $0,66 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ darunter).

Der Verfasser kommt zu der Ansicht, (gestützt durch weitere Messungen wie: Grundumsatz, Blutcorticoide, Blutcholesterin und Eosinophilie), daß entweder durch direkte Wirkung der Toxine oder auf unbekanntem Weg über die Nervenbahnen zum Hypothalamus eine Aktivierung der Schilddrüse und damit ein Ansteigen der PBI-Werte ausgelöst wird.

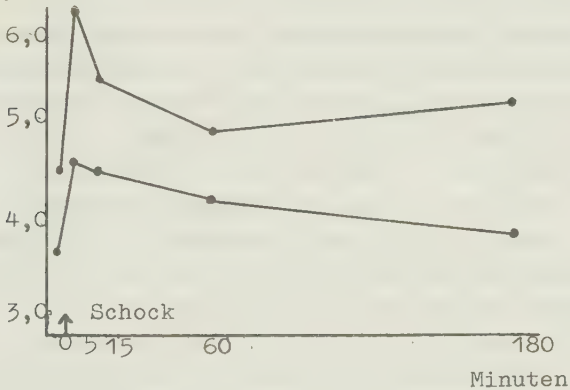
2. Durch Elektroschock

Ergebnisse von HETZEL und Mitarbeiter (1952) zeigen, daß es nach schweren psychischen Erschütterungen zu einem plötzlichen Anstieg der PBI-Werte kommen kann. Weiter liegen Literatur-Angaben vor, nach denen es wenige Minuten nach einer Elektroschockbehandlung bei Tieren zu veränderter Schilddrüsentätigkeit kommt (Del CONTE 1955, BADRICK 1954).

NÉMETH (1958) machte beim Menschen eine ähnliche Feststellung: 2 Patienten erhielten einen Elektroschock. In kurzen Abständen nach der Verabreichung wurden mehrmals die PBI-Werte gemessen.

Die Ergebnisse dargestellt in einem Diagramm zeigen folgendes Bild.

PBI in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$



Aus der Abbildung ist ersichtlich, daß der Proteinjodspiegel nach Schockbehandlung schon in den ersten Minuten erheblich ansteigt um dann allmählich zu den Ausgangswerten abzusinken. Über den möglichen Entstehungsmechanismus dieser Erhöhung wird nichts berichtet. Der Autor stellte dies weiteren Forschungen zur Aufgabe.

VI. Die Wirkung und Verteilung jodhaltiger Medikamente im menschlichen Organismus

A) Jodhaltige Medikamente als wirksames Heilmittel bei verschiedenen Erkrankungen

Jod, sowie seine organischen und anorganischen Verbindungen, sind Bestandteil vieler Heilmittel, die gegen die verschiedensten Erkrankungen eingesetzt werden. Schon im Altertum kannte man die Heilwirkung jodreicher Wässer und Drogen und verwandte sie damals schon, ohne die Zusammenhänge zu kennen, gegen Schilddrüsenerkrankungen, bei Erkrankungen bindegewebiger Organe, sowie zur Wundbehandlung (Jodbad Bad Hall, Österreich).

Nach der Entdeckung des Jods im Jahre 1811 wurden viele neue Verbindungen chemisch dargestellt und als Therapeutika mit verschiedenster Wirkungsweise entdeckt und angewandt. Lange Zeit galt das Jod als "Allheilmittel" und um die Jahrhundertwende wurde im Scherz oft folgender Satz zitiert: "Und weiß man nicht, wieso - warum, so gibt man nur Jodkalium."

Heute ist man in dieser Hinsicht kritischer geworden und hat jodhaltige Präparate auf vielen Gebieten durch neuartige, besser wirkende Therapeutika ersetzt oder ergänzt; so bei der Lues durch Antibiotika, bei der Tuberkulose durch Tuberkulostatika und der Schilddrüsenthherapie durch Thyreostatika. Trotzdem gibt es noch viele Erkrankungen, bei denen jodhaltige Medikamente, Aerosole und Bäder mit gutem Erfolg verwendet werden, wie bei der Hypertonie, Arteriosklerose, Durchblutungsstörungen,

Angina pectoris, Altersbronchitis, Asthma bronchiale, bei chronischen Entzündungen, bei deformierenden Arthritiden und degenerativen Arthrosen.

Auch in der neuesten Literatur der letzten 12 Jahre berichteten mehrere Autoren über Behandlungserfolge mit Jod und Jodverbindungen bei verschiedensten Erkrankungen.

Die verwendeten jodhaltigen Medikamente waren im einzelene:

- a) Kaliumjodid bei Asthma bronchiale, Pilzerkrankungen, subkutane Phykomykose, Herpes simplex keratitis und Mastopathie.
- b) Natriumjodid in Kombination mit anderen Blutdruck - senkenden Mitteln: z.B. Serpasil, Nepresol, Adelphan bei Hypertonie.
- c) 10 %-ige Jodlösung bei Atherosklerose.
- d) Povidone-Iodine (Jodkomplex in Verbindung mit Polyvinylpyrrolidon) bei resistenter Vaginitis und chronischen Beingschwüren.
- e) Organidin (jodiertes Glycerol) bei Asthma bronchiale.
- f) Iodo- Niacin (Kombination von Jodiden mit Nikotinsäureamiden) bei Augenerkrankungen.

g) IDU (5-jodo-2-deoxyuridin) bei Herpes simplex
keratitis

Die therapeutischen Effekte werden in nachstehender
Übersicht kurz skizziert.

Behandelte Krankheit	Therapeutischer Effekt, Autor, Jahr
Asthma bronchiale	Von 27 behandelten Patienten zeigten 25 Besserung: nachlassende Dyspnoe, weniger Asthmaanfälle, Verflüssigung des viskösen Sputums, Besserung des Allgemeinzustands (FOND 1961) 7 - 14 Tage nach Behandlungsbeginn einsetzende Besserung der asthmatischen Beschwerden (SIEGAL 1964)
Hypertonie	Verminderung der allgemeinen Symptome, wie Kopfdruck, Abgeschlagenheit, Senkung des Blutdrucks zwischen 20 - 60mm Hg systolisch, 10 - 30 mm Hg diastolisch (BARATH, TARJAN 1957)
Atherosklerose	Sinkendes Cholesterol, Ansteigen der Phospholipide, Abfall der β -Lipoproteine und der β -Globuline, bei gleichzeitigem Anstieg der α -Lipoproteine und der Albumine im Blut (PITEL 1963)
Augenerkrankungen (Blutungen n. Staroperationen, retinale Hämorrhagien, Makulopathien, Glaskörpertrübungen bei Uveitis)	Günstige Beeinflussung der Resorption intraokularer Blutungen, guter Effekt auch bei Glaskörpertrübungen durch Uveitis, weniger bei Makulopathien (KUTSCHERA 1961)
Chronische Beingeschwüre (varicöse, arteriosklerotische, knotige u. pemphigoide Ulcera)	Antiseptische, antibakterielle Wirkung. Von 24 beobachteten Fällen zeigten 15 Besserung, 2 wurden sogar geheilt (Antibiotikatherapie hatte zuvor bei allen Patienten nicht angesprochen) (McKNIGHT, OBST 1965)

Behandelte Krankheit	Therapeutischer Effekt, Autor, Jahr
Mastopathie (diffuse Fibromatose m. Zystenbildung der Mammae)	Nachlassen der Schmerzen, Rückgang der Knotenbildung, Normalisierung des Zyklus. Möglicher Wirkungsmechanismus: durch Jod wird die Hypophyse stimuliert vermehrt Luteinisierungshormon zu bilden (LAZAREV 1964)
Herpes simplex keratitis	Viruzide Wirkung, der therapeutische Effekt der alkoholischen Jodlösung erwies sich als wesentlich besser als der von IDU (DAVIDSON, EVANS 1964)
Pilzerkrankungen	Besonders günstige fungizide Wirkung bei Sporotrichosis, Geotrichosis, Chromoblastomycosis (PROCKNOW 1962)
Subkutane Phykomykose (Tropische Pilzerkrankung durch Basidiobolus)	Besserung nach 2 - 4 Wochen, histologischer und bakteriologischer Befund war negativ (JELLIFFE, WILSON, BURKITT 1962)
Resistente Vaginitis (Trichomonas vaginalis, candida albicans und unspezifische Mikroorganismen)	Von 53 beobachteten Fällen wurden 52 geheilt (Heilung = Abklingen der Symptome, negative Kulturen der auslösenden Mikroorganismen) (SHOOK 1963)

Ergänzend hierzu ist zu bemerken:

Die Autoren berichteten in den Arbeiten zwar ausführlich über den therapeutischen Effekt der jeweiligen Behandlung, jedoch ist man sich über den Wirkungsmechanismus der angewandten Medikamente noch keineswegs im Klaren. Es werden diesbezüglich lediglich Möglichkeiten diskutiert. In keinem Fall wurden der Jodgehalt von Organen, Exkrementen, von Blut oder anderen Körperflüssigkeiten bestimmt.

Vergiftungsartige oder allergische Gegenreaktionen wurden in diesen Fällen nicht beobachtet.

B) "Jodismus" und Allergie durch Jodbehandlung

Nicht selten wird beobachtet, daß es nach Medikation von Jod oder jodhaltigen Präparaten zu unangenehmen Folgeerscheinungen kommt. Diese werden in zwei Gruppen unterteilt.

a) Jodismus

Das sind Antworten des Körpers auf eine akute oder chronische Überdosierung des Medikaments. Sie treten auf, wenn zu lange und zu massiv Jod verabreicht wird und können theoretisch bei jedem Menschen auftreten.

b) Allergische Reaktionen

Sie beruhen auf einer Übersensibilität des Patienten gegenüber Jod. Sie treten schon bei kleinen Dosen und bei geringer Verabreichungsdauer auf. Sie stellen eine Antigen-Antikörper Reaktion dar, die nur bei dazu veranlagten Personen möglich ist.

In der Praxis ist es nicht einfach, die auftretenden Krankheitsbilder streng in die Kategorien einzuteilen. Die Symptome sind oft gleich, der Nachweis einer Allergie mittels Sensibilisierungstests gelingt nur selten. So berichtete KIRCHMAYR (1957), daß es bei ihm nur in 3⁰/100 seiner beobachteten Fälle gelang eine echte Jodallergie nachzuweisen. Weiter gibt es keine genaue Grenze, was für den einzelnen Organismus eine Überdosierung bedeutet. Grundsätzlich ist jedoch zu sagen, daß Erscheinungen, die spontan und nach kleiner Dosierung auftreten, für eine Allergie, andere, erst nach längerer Medikation auftretende Erkrankungen für Jodismus sprechen.

Ist dieses Problem auch noch nicht gelöst, so kann man doch sagen, daß die auftretenden Beschwerden und Krankheiten durch die Verabreichung von jodhaltigen Medikamenten verursacht werden.

Über folgende Gegenreaktionen, verursacht durch Jodmedikation, wird in der neuen Literatur berichtet.

1. Krankheitsbilder verschiedenster Art

PEACOCK und DAVISON (1957) berichteten:

Bei 502 mit Kaliumjodid behandelten Asthmatikern zeigten 81 (16,1 %) Gegenreaktionen. Nach der Häufigkeit ihres Auftretens seien diese aufgezählt: Hautausschläge, Übelkeit, Speicheldrüsen-, Gesichts- und Augenödeme, Magen-Darmbeschwerden, Schilddrüsenvergrößerung, nasale Symptome, Heiserkeit, Diarrhoe, Rachenödeme, Halsschmerzen, Schlaflosigkeit, Haarausfall, Blasen- und Nierenbeschwerden, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Fieber, Erbrechen, Herpes und Brennen in Zunge und Nase.

2. Hauterkrankungen

a) Dermatitis herpetiformis Duhring

LANDES (1960) beschrieb den Fall einer Patientin, die jahrelang an dieser Krankheit litt und nicht geheilt werden konnte. Erst als man die bestehende Jodoformwurzelfüllung eines Zahnes entfernte, trat sofortige Heilung ein.

b) Bullöse Dermatitis

ZSCHUNKE (1961) berichtete den seltenen Fall, daß es nach Kontakt mit Methyljodid zu einer schweren Dermatitis mit hühnereigroßen Blasen an der

Hand kam, die nach 14 Tagen intensiver Behandlung mit Prednison wieder abheilte. Ein vorgenommener Lappchentest konnte eine Jodüberempfindlichkeit nicht nachweisen. Die Pathogenese der Erkrankung, ob toxisch oder allergisch, konnte nicht geklärt werden.

c) Jododerma tuberosum

Über die Pathogenese dieser Erkrankung berichtete ausführlich TELLER (1961), die durch umschriebene, dunkelrote, weiche, rundliche Erhebungen mit warzig zerklüfteter Oberfläche und Krustenbildungen besonders im Gesicht und an den Unterschenkeln gekennzeichnet ist. Meist entsteht sie nach längerem Jodgebrauch, jedoch bei Nierenkranken kann die Krankheit auch nach kurzzeitiger Verabreichung ausbrechen. Es wurde in diesem Zusammenhang von Fällen berichtet, bei denen bereits nach zwei- bzw. viertägiger Jodmedikation mit 2,0 bzw. 5,0 g Jodkali, oder nach zweimaliger Röntgenkontrastdarstellung das Jododerma auftrat.

Der Autor hält es für möglich, daß die kranke Niere das Jod nicht genügend ausscheidet und erst dadurch zu vermehrter Exkretion durch die Schweißdrüsen, dabei elementar auftretendes Jod die Haut reizt und dies zu chronischen Entzündungen führt. Auch eine allergische Entstehung wird diskutiert. Zusammenfassend wurde jedoch festgehalten, daß die Pathogenese der Krankheit noch ziemlich im Unklaren liegt. In wie weit toxische oder allergische Reaktionsmechanismen wirksam sind, konnte nicht entschieden werden.

3. Der sogenannte "Jodmumps"

OFFENHEIMER, NELSON, GANDHI (1960) und CARTER (1961) beschrieben mehrere Fälle, bei denen es nach Jodmedikation (Jodkali oder jodierte Glyceroltabletten) zu starken Schwellungen der Speicheldrüsen kam. Betroffen waren jeweils beide Parotis- und die Submaxillardrüsen. Nach Absetzen der Medikamente und antiallergischer Behandlung waren die Schwellungen nach durchschnittlich 2 - 3 Tagen gänzlich verschwunden. Da in allen Fällen die Medikation von geringer Gesamtdosis und kurzer Dauer war, wurde als Ursache dieser Erscheinungen eine Allergie gegenüber Jod angenommen.

4. Augenreaktionen

Schon in der älteren Literatur wurden Fälle beschrieben, bei denen es nach Jodgaben zu unangenehmen Augenreaktionen kam. GOLDBERG (1939), HAND (1946) beobachteten Keratitis, Iritis und Hypopyon (Eiteransammlung am Grunde der Augenvorderkammer). LEWIN (1929) registrierte retinale Haemorrhagien und blasige Hornhautschäden nach Jodmedikation.

GERBER (1957) berichtete von 3 Patienten, bei denen es nach kurzzeitiger Jodverabreichung (Kaliumjodid und der sog. Gifford'schen Lösung: enthält Jodtinktur, Jodkristalle und Jodkalium) zu recht unangenehmen Folgeerscheinungen kam. Diese waren: Ödeme der Augenlider, haemorrhagische und ödematöse Bindehaut, unklare und blasige Hornhaut, getrübbtes, in einem Fall vollkommen verlorenes Sehvermögen. Nach Absetzen der jodhaltigen Medikamente und antiallergischer Behandlung verschwanden nach einigen Tagen alle aufgetretenen Symptome völlig.

5. Fieberzustände

Als Begleiterscheinung allergischer Erkrankungen, auch bei solchen die durch Jod hervorgerufen wurden, wurde Fieber des öfteren beobachtet. Jedoch als alleinige Manifestation der Allergie ist es von großer Seltenheit (BECKMAN 1958).

Im Laufe langer Jahre beobachteten lediglich STENGEL (1902), KATZENSTEIN (1938), BARKER und WOOD (1940) einige so speziell und einseitig auf Jodmedikation reagierende Patienten.

Im Jahre 1965 beschrieb STEFFEN einen Fall, wo es mehrmals zu vorerst nicht deutbaren Fieberzuständen kam (bis 41°C). Erst als man eine bestehende Jodtherapie (gesättigte Jodkali-Lösung) absetzte, kam es nach einigen Tagen wieder zu normalen Temperaturen. Die Unverträglichkeit des Patienten gegenüber Jod hatte das Fieber verursacht. Andere Anzeichen allergischer Gegenreaktion gab es nicht.

Abschließend zu diesen Kapiteln sei gesagt:

In keiner der vorliegenden Arbeiten, in denen die Gegenreaktionen auf jodhaltige Medikamente zum Teil sehr ausführlich beschrieben werden, wurden irgendwelche Jodwerte bestimmt. Es wurden keine Angaben über den Jodgehalt von Organen, Körperflüssigkeiten oder Ausscheidungen gemacht.

C. Einfluß jodhaltiger Medikamente auf die Blut-
jodwerte

1. Erhöhte PBI-Werte durch Vaginalsuppositorien

Dijodhydroxyquin (Floraquin), eine organische Jod-
verbindung, ist ein häufig verwendetes Medikament
zur Bekämpfung vaginaler Infektionen. Die Applikati-
on erfolgt intravaginal in Form von Suppositorien.
Um einen möglichen Einfluß auf die PBI-Werte zu
zeigen, untersuchten LEVY und DURKIN (1958) zehn
an Trichomoniasis vaginalis erkrankte Patienten.
Zur Methodik ist zu sagen: Vor Behandlungsbeginn
wurden alle Versuchspersonen als euthyroid ausge-
wiesen. Vier Wochen lang wurden täglich 2 Zäpf-
chen intravaginal verabreicht (jedes Zäpfchen
enthielt 100 mg Floraquin, Jodgehalt 62 %). Die
PBI-Bestimmungen wurden mit einer Modifikation
der BARKER'schen Methode der Veraschung mit Al-
kali ausgeführt.

Zusammengestellt in einer Tabelle wurden folgende
Ergebnisse gefunden: Die Serum PBI-Werte wurden
vor und nach vaginaler Verabreichung von Dijod-
hydroxyquin bestimmt.

Patient	Serum PBI in $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$		
	vor der Therapie	nach der Therapie	Änderung
1	5,0	5,3	+ 0,3
2	5,4	5,4	0
3	4,7	5,1	+ 0,4

Patient	Serum PBI in μ g/100 ml		
	vor der Therapie	nach der Therapie	Änderung
4	4,0	4,0	0
5	4,2	4,1	- 0,1
6	5,6,	5,9	+ 0,3
7	4,7	7,9	+ 3,2
8	5,5	5,8	+ 0,3
9	4,2	7,1	+ 2,9
10	4,5	4,3	- 0,2

Bei acht Patienten konnte nach vierwöchiger Behandlungsdauer keine nennenswerte Veränderung der Blutjodwerte beobachtet werden; jedoch in den Fällen 7 und 9 ist eine starke Erhöhung vorhanden. Im Fall 7 wurde 4 Wochen später eine zusätzliche dritte PBI-Bestimmung gemacht, die erhöhten Werte waren auch hier noch erhalten.

Die Autoren folgerten aus der Tatsache, daß bei den Patientinnen 7 und 9 die schwerste Form der Vaginitis vorlag, daß durch eine stärker alterierte Vaginalschleimhaut eine größere Menge des Therapeutikums absorbiert wurde. Abschließend geben sie zu bedenken, daß nach einer derartigen Behandlung durch erhöhte PBI-Werte im Einzelfall ein Hyperthyroidismus vorgetäuscht werden kann.

2. Erhöhte PBI-Werte durch die SCHILLER'sche Jodprobe

Die SCHILLER'sche Jodprobe wird in der Gynaekolo-

gie als makroskopisches Verfahren zur Beurteilung der Portio uteri bei der Spekulumuntersuchung verwendet. Die Portio wird hierbei mit Lugol'scher Lösung bepinselt. Das normale Epithel färbt sich wegen seines hohen Glykogengehaltes jodpositiv, d.h. tiefbraun. Verändertes und krankhaftes Gewebe z.B. Karzinom, bei dem Glykogen fehlt oder weniger vorhanden ist, verhält sich jodnegativ, d.h. es färbt sich nicht oder nur gering.

HOCHULI, WEGMANN und ROSENMUND (1961) untersuchten, ob diese so häufig angewandte Untersuchungsmethode zu PBI-Erhöhungen führt und damit fälschlicherweise eine Hyperthyreose vorgetäuscht wird. Zur PBI-Bestimmung benutzten sie die Verbrennungsmethode nach ROSENMUND.

PBI-Werte und quantitative Jodfärbung der Portio
durch die SCHILLER'sche Jodprobe.

Patient	PBI in $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$			Beurteilung d. Jodanfärbung durch d. Portio
	vor der Probe	8 Tage nach der Probe	14 Tage nach der Probe	
1	4,6	11,7	5,4	+++ *
2	4,1	11,7	5,1	+++
3	5,4	11,2	-	+++
4	5,5	6,4	6,4	++
5	6,8	6,8	7,2	+++
6	4,4	6,1	5,6	++
7	4,8	6,0	4,2	++
8	6,5	6,2	5,8	-
9	6,0	5,9	5,9	-
10	5,7	6,3	4,8	+
11	5,1	4,2	7,7	+
12	5,4	-	5,3	+
13	6,1	7,0	-	+++
14	6,1	5,8	6,2	+
15	5,7	>15,0	7,0	++
16	7,5	12,1	6,4	++
17	6,1	13,0	6,2	++

* = Jodanfärbbarkeit ausgedrückt in verschiedenen
Graden (+++, ++, +, -).

Aus dieser Tabelle wird ersichtlich:

Bei 17 untersuchten Personen kommt es in 6 Fällen,
eine Woche nach der SCHILLER'schen Probe, zu ei-
ner deutlichen Erhöhung der PBI-Werte. Nach 14 Ta-

gen haben sich diese Werte wieder normalisiert. Bei negativer (-) oder mäßiger (+) Anfärbbarkeit zeigten sich keine Erhöhungen. Jedoch auch bei guter (++) und sehr guter (+++) Anfärbung waren die PBI-Werte nicht immer erhöht. Es werden hierfür lokale Schleimhautveränderungen, welche die Jodresorption verhindern, verantwortlich gemacht (besonders die atypische Umwandlungszone).

Abschließend geben die Verfasser den Rat: Erhöhte PBI-Werte nach einer SCHILLER'schen Jodprobe sollten frühestens 14 Tage (sicherheitshalber erst 2 - 3 Monate) später als pathologisch angesehen werden.

VII. Die Wirkung und Verteilung jodierter Kontrastmittel im menschlichen Organismus

A) Schäden und Gefahren durch Kontrastmittelverabreichung

Jodhaltige Röntgenkontrastmittel sind organische Jodverbindungen, die seit ihrer Einführung (erstes Präparat, das von FORESTIER 1922 eingeführte zu 40 Gewichtsprozenten jodierte Öl Lipiodol⁺) in der Röntgenologie zu großer Bedeutung gelangt sind. Sie werden verwandt zur röntgenologischen Darstellung innerer Organe wie z.B. bei der Urographie, Cholezystographie, Myelographie, Histerosalpingographie, Angiographie, Bronchographie, jodhaltige Röntgenkontrastmittel werden in pharmakologischer Sicht als Chemodiagnostika bezeichnet, von denen immer wieder betont wird, daß es sich um Substanzen handelt, die im Stoffwechsel indifferent sind (BARKE 1964). SCHLUNGBAUM (1962) bezeichnet die Kontrastmittel als nicht reaktive Stoffe, die beim Durchgang durch den Organismus chemisch nicht verändert werden. HAUSSCHILD (1956) gibt an, daß Voraussetzung für die Verträglichkeit eine stabile Bindung des Jods ist, so daß es im Organismus nicht frei wird. DORN (1957) stellt fest, daß das Jod der Kontrastmittel im Stoffwechsel nicht abgespalten wird, wobei er sich auf zahlreiche experimentelle Arbeiten bezieht.

⁺) Die chemische Zusammensetzung der in der Arbeit aufgeführten Kontrastmittel wird in einem Anhang (Kapitel XI) im Einzelnen beschrieben.

Trotz dieser Feststellungen und der in der Praxis beobachteten guten Allgemeinverträglichkeit dieser Kontrastmittel, fehlt es aber in der Literatur nicht an Angaben, die von unliebsamen Zwischenfällen und Folgen nach Verabreichung jodierter Röntgenkontrastmittel berichten. Diese reichen in einer weiten Skala vom einfachen Kopfschmerz bis zum plötzlichen Tod durch anaphylaktischen Schock.

Die Pathogenese dieser Reaktionen auf das Kontrastmittel konnte bis heute noch nicht recht geklärt werden. Erscheinungen wie Schock, asthmatische Beschwerden, nasale und konjunktivale Reizungen, Hautreaktionen wie Urticaria, Ödembildungen oder Pruritus werden einer allergischen Genese zugeordnet. Reaktionen wie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Lähmungserscheinungen oder Schwindelgefühle betrachtet man als nichtallergische "Antwort" des Körpers auf das verabreichte Kontrastmittel.

Für eine allergische Entstehung spricht:

Die meisten in diesem Zusammenhang beobachteten Abwehrreaktionen des Körpers werden auch bei allergischer Diathese gegenüber Jod beobachtet, z.B. nach der Medikation mit Jodiden bei der Schilddrüsentherapie oder bei Verwendung jodhaltigen Speisesalzes.

Gegen eine allergische Entstehung spricht:

- a) Alle Kontrastmittel sind feste organische Verbindungen, bei denen das Jod im Körper nicht abgespalten wird, wonach es somit auch zu keiner Antigen-Antikörperreaktion gegen Jod kommen kann.

- b) Sensibilitätsteste mit den verwendeten Kontrastmitteln sind nur selten erfolgreich, d.h. auch wenn der Test keine Abwehrreaktion des Körpers zeigt, können diese nach Verabreichung des Kontrastmittels in schwerer Form auftreten.

In diesem Zusammenhang und wegen der Bedeutung für den ausführenden Arzt und Röntgenologen sei hier eine Erklärung der Deutschen Röntgengesellschaft wiedergegeben. Diese erklärte im April 1967 auf dem 1. Kongreß der Europäischen Gesellschaft für Radiologie nach ausgedehnter Diskussion des Problems der Vortestung bei Kontrastmittelanwendung:

"Es gibt bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt keinen klinischen oder labortechnischen Versuch, der einen tödlichen Zwischenfall voraussehen läßt. Sämtliche bisher herangezogenen Vorkehrungsmittel (antiallergische Vorbehandlung, langsame Injektion des Kontrastmittels usw.) haben sich als unzulänglich erwiesen, plötzliche Todesfälle zu verhüten. Die nunmehr über zwei Jahrzehnte angewandte Applikation jodhaltiger Kontrastmittel in Urographie, Biliographie und Kardio-Angiographie hat gezeigt, daß es keine absolute Kontraindikation gegen diese diagnostische Maßnahme gibt."

Weiter wird zu diesem Problem gesagt:

"Es besteht jedoch weiter kein Zweifel daran, daß die Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel nicht absolut ungefährlich ist. Die Häufigkeit tödlicher Zwischenfälle bei der intravenösen Urographie wird mit $1:10^5$ und bei der intravenösen Cholezysto-Cholangiographie mit $3:10^6$ angegeben. In der Kardio-

Angiographie liegt die Häufigkeit tödlicher Zwischenfälle bei 2 %, die der schweren Reaktionen bei 8 %. Die Bronchographie mit wasserlöslichen Kontrastmitteln führt fast nie zu Kontrastmittelbedingten Komplikationen, obwohl die Resorption des Kontrastmittels sehr rasch vor sich geht. Neben Kontrastmittel-spezifischen Reaktionen muß auch an unspezifische Mechanismen gedacht werden, die bei jedem anderen Medikament ebenfalls auftreten können.

Eine Vortestung, die mit kleinen Mengen vorgenommen wird, kann nicht mit Sicherheit voraussagen, wie der Organismus auf die Zufuhr der größeren diagnostisch erforderlichen Quantität reagieren wird. Entscheidend ist, daß der Arzt auf einen etwaigen Zwischenfall vorbereitet ist. Der den diagnostischen Eingriff Ausführende muß die Grundsätze der internistischen Reanimation beherrschen.

Juristischerseits wird eine Aufklärung des Patienten über Gefahren diagnostischer Maßnahmen in der Regel erst bei einer Komplikationsrate von mehr als 1 % gefordert. Bei der Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel liegt die Zahl der Zwischenfälle jedoch sicher unter 1 %; daher besteht für den Arzt nur eine bedingte Verpflichtung zur Aufklärung über das mögliche Risiko" (DEHNHARDT 1968).

Über einzelne, in der Literatur verzeichnete Zwischenfälle und Folgen nach Verabreichung jodhaltiger Röntgenkontrastmittel sei jetzt berichtet:

1. Schäden nach Hysterosalpingographien

WIMHÖFER (1953) und ZEITZ (1954) berichteten, daß bei 2236 Jodipinsalpingographien, die von 1935 - 1955 durchgeführt wurden, es in 6 Fällen zu pelveo-peritonealen Reizerscheinungen kam.

SCHRÖDER und JAKOBI (1930) beschrieben, daß nach Verwendung von Lipiodol in 30 Fällen lediglich bei Tuben mit chronischen, noch nicht ausgeheilten Entzündungen frische Herde auftraten.

REICHLÉ und RÖTTGER (1947) untersuchten 19 Fälle und fanden eine Jodipin-Salpingitis nur in verschlossenen Tuben. Sie vermuteten, daß beim Abbau des Öls entzündungserregende Ölsäuren entstehen, also nicht das Jod, sondern das Lipoid die Schädigung verursacht.

KNEER (1947) sagt: bei entzündlich veränderten Tuben ist die Fettresorption gestört, das Öl wird in Fettsäure und Glyzerin aufgespalten. Die Fettsäuren bilden durch Anlagerung von Kalzium Kalkseifen.

In einer neueren Arbeit berichteten ZEITZ und STOLL (1956) von 33 mit 40 %-igem Jodipin durchgeführten Hysterosalpingographien. Es wurden an den später operativ entfernten Tuben histologische Untersuchungen durchgeführt. Das Ergebnis war: in 2 der 33 Fälle (6,6 %) konnten sie eindeutig einen Schaden feststellen, der auf die Kontrastmitteldarstellung zurückzuführen war. Es fanden sich, die für eine Jodipinschädigung charakteristischen Veränderungen: entzündliche Infiltrate mit Lymphozyten, Plasmazellen, Fremdkörperriesenzellen und Leukozyten, um Depots von Kontrastmittel gelagert. Da es sich in den beiden Fällen um Tuben handelte, bei denen sich

zuvor schon chronisch entzündliche Prozesse abge-
spielt hatten, neigen auch diese Autoren zu der
Ansicht, daß Kontrastmittelschädigungen durch
Jodipin, wie Entzündungen und Granulombildungen
sich nur in Tuben ereignen, bei denen bereits
durch bestehende chronische Veränderungen peri-
ampulläre Verwachsungen vorhanden sind. Hierdurch
wird ein Austreten des Kontrastmittels in die Bauch-
höhle verhindert und es kommt innerhalb der Tube zur
Aufspeicherung über längere Zeit, wodurch erst die
Schädigung hervorgerufen wird.

2. Wirkung unabsorbierter Kontrastmittel auf das Zentralnervensystem

Die Myelographie stellt eine wertvolle aber nicht
ganz ungefährliche diagnostische Maßnahme zur Er-
kennung intraspinaler Erkrankungen dar. TARLOV
(1945) beschrieb einen Fall schwerer Menigits
nach intrathecaler Injektion von Pantopaque.
ERICKSON und van BAAREN (1953) berichteten von ei-
ner nach einer Myelographie entstandenen Arach-
noiditis, die nach dem Einbruch in den 4. Ventri-
kel zum Tode des Patienten führte.

In einer Übersicht an Hand von 125 durchgeführten
Myelographien zeigte DAVIES (1956) die Komplika-
tionen, die nach dieser diagnostischen Maßnahme
auftreten können. Die Untersuchungen wurden mit
dem Kontrastmittel "Myodil" durchgeführt.
Bei 125 ausgeführten Myelographien zeigten sich in
70 Fällen abnorme Reaktionen, die man eindeutig auf
die Injektion von Myodil zurückführen konnte. Es
wurden akute und chronisch persistierende Erschei-
nungen beobachtet.

Akute Symptome nach Injektion von Myodil.

Symptome	Häufigkeit des Auftretens (in Anzahl der Patienten)
Kopfschmerzen	11
Kopfschmerzen, steifer Nacken, Schwindelgefühl, Erbrechen	14
Kopfschmerzen, steifer Nacken	12
Meningismus	2
Nervenlähmung (3 ter u. 6 ter)	1
Nystagmus	3
Urinretention	3
Fieber	10
Diarrhoe	1
Schock	1
Starke Rückgratschmerzen	16
Schwere Muskelkrämpfe	4

Alle diese Erscheinungen verloren sich nach spätestens einer Woche. Bleibende Schäden wurden nicht beobachtet.

Bei anderen Patienten jedoch hielten die anfangs aufgetretenen Beschwerden an oder sie traten erst im Laufe der Zeit neu hinzu. In diesen Fällen waren die Folgeerscheinungen nach einem Jahr oder längerer Zeit noch nicht abgeklungen.

Persistierende Symptome bei 14 Patienten nach
Injektion von Myodil.

Symptome	Häufigkeit des Auftretens (in Anzahl der Patienten)
Chronische Kopfschmerzen	7
Chronische Nackenschmerzen	5
Chronische Nackensteifheit	1
Chronische Rückenschmerzen	6
Harnfluß	1
Häufiges Harnlassen	2
Schwierigkeiten beim Harnlassen	1
Schmerzen und Krämpfe in den Beinen	12
Herpes (Schmerzen)	1
Intercostale Neuralgie	2
Parästhesie in den Beinen	1
Parästhesie in den Fingern	1

Der Verfasser kommt in Übereinstimmung mit anderen Autoren (BERING und BULL 1950) zu der Auffassung, daß das Kontrastmittel mit der Zeit aus dem Subarachnoidalen Raum absorbiert wird. Diese Absorption kann sich jedoch über Monate hinausziehen, so daß es bei manchen Patienten durch chronischen Reiz des Kontrastmittels zu den besprochenen Beschwerden kommt.

3. Kreislaufwirkung angiographischer Kontrastmittel

Bei Anwendung wasserlöslicher, jodhaltiger Kontrastmittel in der Angiographie werden immer wieder Zwischenfälle gemeldet. Neben allergischer Reaktion auf die Kontrastmittel spielen zweifellos Kreislaufeffekte eine Rolle. Einerseits wird durch lokale Wirkung der Kontrastmittel die Permeabilität der Hirngefäße verändert (BROMAN und OLSSON 1949), andererseits treten aber auch generalisierte Kreislaufreaktionen auf. FOLTZ (1952) berichtete über EKG-Veränderungen während der Angiographie. Auftretende Gefäßspasmen während der Kontrastmitteldarstellung beschrieben CURRY und CULBRETH (1951), sowie KLINGLER (1951).

Die Angaben über das Verhalten des Blutdruckes sind spärlich und unterschiedlich. Während EDWARDS und BIGURIA (1934) einen leichten Blutdruckabfall feststellten, erwähnte GROSS (1939), daß gelegentlich ein Anstieg um 20 - 40 mm HG aufträte.

KLINGLER, STRICKER und HUNZINGER (1956) bemühten sich um eine weitere Klärung dieses Problems. Mit 35 %-igem Diodon und Noviodrast wurden 30 Angiographien durchgeführt.

Es ließen sich ziemlich konstant 2 Phasen der Reaktion auf die Injektion erkennen: als erste unmittelbare Folge trat eine vorübergehende Pulsverlangsamung mit gleichzeitigem Absinken des Blutdrucks auf (Dauer dieser Reaktion 2 - 3 Pulsschläge).

Danach stieg die Pulsfrequenz wieder auf das Ausgangsniveau und der Blutdruck wurde wesentlich höher. Der durchschnittliche Anstieg betrug 30 - 50 mm Hg. Nach 20 - 40 Sekunden war auch dieser wieder normalisiert.

Den Mechanismus dieser Erscheinung vermögen die Autoren nicht zu klären, sie nehmen jedoch an, daß er durch direkte chemische Reizung der Gefäßwände durch das Kontrastmittel bestimmt wird.

4. Wirkung verschiedener Kontrastmittel auf Hämolyse und osmotische Resistenz der Erythrozyten

Mit dieser Frage befaßten sich SVOBODA und FIALA (1960).

Folgende Kontrastmitteltypen wurden dabei verwendet:

Typ A: 70 % wäßrige Lösung des Diäthanolaminosalzes der 3,4-Dijodo-4-pyridon-N-essigsäure

Typ B: Gemisch 70 % wäßrige Lösung von Diäthanolaminosalz der 3,4-Dijodo-4-pyridon-N-essigsäure und 70 % wäßrige Lösung von Natriumsalz der 3-Acetylamino-2,4,6-trijodbenzoesäure zu gleichen Teilen

Typ C: 70 % wäßrige Lösung des Natriumsalzes der 3-Acetylamino-2,4,6-trijodbenzoesäure

Typ D: 76 % wäßrige Lösung des Gemisches von Natrium- und Methylglukaminsalze der N,N'-Diacetyl-3,5-diamino-2,4,6-trijodbenzoesäure

Typ E: 30 % wäßrige Lösung des Natriumsalzes der
N,N'-Adipin-di- β -amino-2,4,6-trijodbenzoe-
säure

Die Versuche wurden in vitro durchgeführt, d.h. den Versuchspersonen wurde das Blut entnommen und dann im Reagenzglas die Einwirkung der Kontrastmittel vorgenommen. Als Spender dienten nur gesunde Personen. Für jedes Kontrastmittel wurden 200 Proben, insgesamt also 1000 Proben untersucht.

Um die Einwirkung verschieden starker Konzentrationen der Kontrastmittel auf die Erythrozyten zu beobachten, wurden diese in folgenden Verdünnungen verwendet. Die Versuchspersonen wurden dabei in 5 Gruppen unterteilt:

Untersuchungsgruppe	Verdünnung d. Kontrastmittel
I	1 : 3
II	1 : 7
III	1 : 15
IV	1 : 100
V	1 : 250

Bei den Messungen wurden folgende Ergebnisse registriert:

Übersicht über die Durchschnittswerte der osmotischen Erythrozytenresistenz nach Einwirkung der genannten Kontrastmitteltypen (in % NaCl).

Verdünnungs- gruppe	Kontrastmitteltypen				
	A	B	C	D	E
I	0,70	0,63	0,51	0,47	0,48
II	0,73	0,63	0,48	0,49	0,46
III	0,69	0,59	0,47	0,48	0,47
IV	0,56	0,50	0,48	0,47	0,48
V	0,52	0,50	0,46	0,47	0,48

Übersicht über die Durchschnittswerte für freies Hämoglobin nach Einwirkung der Kontrastmittel (in mg %).

Verdünnungs- gruppe	Kontrastmitteltypen				
	A	B	C	D	E
I	9,0	-	49,8	-	3,9
II	4,5	10,53	12,77	9,48	5,4
III	6,4	8,66	7,75	7,21	6,8
IV	27,1	13,44	14,94	17,7	22,0
V	32,4	14,6	17,47	18,9	16,0

Aus den gewonnenen, in den Tabellen dargestellten Ergebnissen, ergeben sich folgende Tatbestände.

1. Unter dem Einfluß von Kontrastmitteln fanden stets Veränderungen der osmotischen Resistenz und eine erhöhte Hämolyse der Erythrozyten statt.

2. Die osmotische Erythrozytenresistenz zeigte unter dem Einfluß der einzelnen Kontrastmitteltypen und bei ihren verschiedenen Verdünnungen schwankende Werte. Die Durchschnittswerte bewegten sich zwischen 0,46 % und 0,73 % NaCl, wobei einige Kontrastmitteltypen (D, E) eine auffällige Uniformität auch bei verschiedener Verdünnung aufwiesen. So betrugen diese Werte bei Typ E 0,46 - 0,48 % NaCl und bei Typ D 0,47 - 0,49 % NaCl. Bei den übrigen Typen waren die Schwankungen größer: bei Typ A 0,52 - 0,73 % NaCl, bei Typ B 0,50 - 0,63 % NaCl und bei Typ C 0,46 - 0,51 % NaCl. Wenn man die Kontrastmitteltypen in Bezug auf die günstigsten osmotischen Resistenzwerte betrachtet, so erhält man diese Reihenfolge: E, D, C, B, A.

3. Bei den Werten für freies Hämoglobin, gebildet durch Kontrastmittel, waren die Schwankungen erheblich größer als bei der osmotischen Resistenz, nämlich 3,90 - 49,80 mg %. Bringen wir die Kontrastmitteltypen in eine Reihe von den günstigsten Werten für freies Hämoglobin bis zu den ungünstigsten, so erhalten wir folgende Zusammenstellung: E, B, C, D, A.

4. In allen Fällen und bei allen verwendeten Kontrastmitteln zeigte sich, daß die Werte für die osmotische Resistenz der Erythrozyten bei einer Verdünnung von 1:250 am günstigsten waren;

hingegen wies die Erythrozytenhämolyse die niedrigsten Werte bei einer Verdünnung von 1:15 und 1:7 auf.

Folgernd aus den gefundenen Ergebnissen forderten die Autoren abschließend:

1. Die Wahl eines Kontrastmittels sollte nicht nur vom röntgenologischen, sondern auch vom hämatologischen Standpunkt aus vorgenommen werden, d.h. man sollte jene Kontrastmitteltypen verwenden, welche die geringsten Veränderungen der osmotischen Resistenz und Hämolyse hervorrufen.
2. Da die niedrigsten Werte für osmotische Erythrozytenresistenz bei einer Kontrastmittelverdünnung von 1:250 besteht, sollte nach Möglichkeit diese Konzentration in der Praxis verwendet werden.
3. Kranken, bei denen in Folge ihrer Erkrankung eine Senkung der osmotischen Erythrozytenresistenz und eine erhöhte Hämolyse auftrat, sollte bei Kontrastmittelverabreichung besondere Beachtung gewidmet werden.
4. Sollten sich nach Verabreichung von Röntgenkontrastmitteln schwere Komplikationen einstellen, so ist es unter anderem auch nötig, die Werte für osmotische Resistenz und Hämolyse zu untersuchen.
5. Bei Todesfällen nach Verabfolgung von Kontrastmitteln sollte neben den bisher üblichen

klinischen, röntgenologischen, pathologisch-anatomischen, toxikologischen bzw. forensischen Analysen auch eine hämatologische Untersuchung durchgeführt werden.

5. Morphologische Veränderungen der Erythrozyten
durch verschiedene, wasserlösliche Kontrast-
mittel

Der Einfluß von Kontrastmitteln auf die Eigenschaften von Blut und Blutkörperchen war schon mehrmals Ziel von Untersuchungen gewesen. So zeigten SVOBODA und FIALA (1960) eine Herabsetzung der osmotischen Resistenz sowie eine Erhöhung der Hä-molyse bei Erythrozyten. FIALA, SVOBODA und SVOBODOVÁ' (1960) machten Untersuchungen über den Einfluß auf die Blutkörperchenkungsgeschwindigkeit; VLČKOVÁ, FIALA und SVOBODA (1961) betrachteten die Wirkung auf die Blutgerinnung.

1964 berichteten SVOBODA und FIALA über die Einwirkung jodhaltiger, wäßriger Kontrastmittellösungen auf die Morphologie der roten Blutkörperchen. Die Versuche wurden mit mehreren handelsüblichen 50 %-igen Kontrastmitteln ausgeführt. Die Einwirkung wurde "in vitro" ausgeführt, d.h. das Blut wurde den Versuchspersonen entnommen und außerhalb des Körpers mit dem Kontrastmittel versetzt und anschließend mikroskopisch ausgewertet.

Folgende Erythrozyten wurden im Einzelnen registriert.

Typ des Kon- trastmittels	Typ der Erythrozyten An- sammlung		Morphologische Veränderungen einzelner Erythrozyten
	Agglutination	Agglomeration	
1.Nephrotrope KM			
A) Dijodierte KM	++	-	häufige dornen- förmige Erythr.
Diodon			
B) Trijodierte KM			
a) Acetriozone Triumbren	-	+	vereinzelte maul- beerförmige Erythr.
b) Diatriozate Urografin	-	++	häufige maulbeer- förmige Erythr.
Uromiro	-	+	
2.Hepatotrope KM			
Biligradin	+	-	dornenförmige E.
Endocistobil	++	-	maulbeerförmige E.
Ultrabil	++	-	dornen- und maul- beerförmige E.

Zusammengefaßt ergibt sich folgendes Bild:

Alle verwendeten Kontrastmittel führten zu Erythrozytenveränderung, wie Agglutinationen, Agglomerationen, Bildung von maulbeer- und dornenartigen Formen. Alle Bildungen waren irreversibel und vom Alter und Geschlecht des Blutspenders unabhängig.

Obwohl dies nur statische Modellversuche waren, kann mit der Möglichkeit direkter Einwirkung jodhaltiger Kontrastmittellösungen auf die Erythrozyten, nach deren Einspritzung in die Blutbahn, gerechnet werden. Abschließend betonen die Verfasser die Notwendigkeit weiterer Forschungen auf diesem speziellen Gebiet.

6. Allergische und nichtallergische Reaktionen bei der intravenösen Urographie

In einer Arbeit an Hand von 10 000, mit 50 %-igem Hypaque, durchgeführten Urogrammen geben COLEMAN, OCHSNER und WATSON (1964) einen Überblick über eine Vielzahl von möglichen Gegenreaktionen des Körpers auf ein intravenös verabreichtes Kontrastmittel. Nach Ansicht der Verfasser kann man diese einteilen in:

a) allergische Reaktionen

Diese stellt man sich so vor, daß das Jod als Hapten fungiert, sich mit dem Körpereiweiß verbindet und ein Antigen bildet (HILDRETH, PENDERGRASS, TONDREAU und RITCHIE 1960). Hierdurch kommt es zu einer Antigen-Antikörper-Reaktion. Voraussetzung ist eine allergische Diathese des Patienten gegen Jod.

b) nichtallergische Reaktionen

Das sind Antworten des Körpers gegen das eingedrungene Jod als toxisch wirkendes Pharmakon. Sie sind abhängig von der Menge der verabreichten Dosis; und ist diese hoch genug, so können sie bei jedem Individuum auftreten (OPPENHEIMER, NELSON und GANDHI 1960). Der Mechanismus dieser auch als "Jodismus" bezeichneten Erscheinung ist noch unbekannt.

Bei den 10 000 Urogrammen zeigten 853 Personen (8,53 %) körperliche Gegenreaktionen. 168 Patienten (1,68 %) reagierten allergisch, der größere Rest zeigte nichtallergische Reaktionen. Nichtallergische Beschwerden wurden bei manchen Allergikern zusätzlich beobachtet und in der Statistik berücksichtigt.

Aufgeteilt in einzelne Symptome ergab sich:

Verteilung allergischer und nichtallergischer Reaktionen

Allergisch		Nichtallergisch	
Reaktion	Anzahl	Reaktion	Anzahl
Schock	8	Übelkeit	631
Asthma	2	Erbrechen	139
Nase-Bindehaut	25	örtl.Schmerzen	81
Haut	133	Schwäche	54
		Andere ⁺)	31
Gesamt	168		936

+) umfaßt: Ohnmacht, Kopfschmerzen, Schwindel, Blutandrang usw.

Wir sehen: Es gab wesentlich mehr nichtallergische als allergische Reaktionen. Bei den ersten sind Übelkeit, bei den letzteren Hauterscheinungen am häufigsten aufgetreten. Todesfälle ereigneten sich nicht (die 8 Schockpatienten konnten gerettet werden).

Weiter zeigte sich in dieser Untersuchung: Nur 52 der 168 Personen umfassenden "Allergischen Gruppe" (31 %) hatten eine allergische Vorgeschichte aufzuweisen. 64 Personen (38,1 %) wurden später mit Jodiden in Kontakt gebracht, 21 (12,5 %) unterzogen sich nochmals einer Urographie. In keinem Fall konnte eine weitere allergische Gegenreaktion beobachtet werden.

Durch diese Untersuchungen wird sichtbar, daß allergisch bedingte Abwehrreaktionen des Körpers gegen ein jodiertes Kontrastmittel sich nicht auf solche Personen beschränken, die eine entsprechende Vorgeschichte aufweisen. Haben sich bei einer bestimmten Kontrastmittelverabreichung einmal allergische Erscheinungen gezeigt, so brauchen sich diese bei einer nachfolgenden Verabreichung durchaus nicht wiederholen.

7. Tödliche Zwischenfälle bei Urographien

PENDERGRASS, HODES, TONDREAU, POWELL und BURDICK veröffentlichten im Jahre 1955 eine Arbeit mit statistischem Charakter. Dieser Bericht umfaßt 3 881 850 Urographien, die in den Jahren 1942 - 1952 in den USA ausgeführt wurden. Dabei kam es in 25 Fällen unmittelbar nach der Verabreichung des

Kontrastmittels zum Eintritt des Todes.

Wegen der Schwere des Problems und der gegebenenfalls für einen Röntgenologen auftretenden Bedeutung, seien diese Todesfälle, versehen mit näheren Einzelheiten, in folgender Übersicht beschrieben.

Fall	verwendetes Kontrast- mittel	Allergische Vorgeschichte	Vorstellung	Beginn u. Charakter d. Gegenreaktion d. Körpers	Eintritt des Todes nach der Verabrei- chung	Autopsie	anerkannte Ursache des Todes
1	Diodrast 35 %	Nahrung?	Intraoral u. i.v. neg.	Nach Injektion von 5cm ³ Harndrang, Dyspnoe, Zyanose, Krämpfe	20 Minuten	nicht ausgeführt	Kontrastmittel
2	Diodrast 35 %	negativ	Konjunktiv val u. i.v. neg.	Plötzliche Dyspnoe, Un- ruhe, Schock	15 Minuten	Dilatation beider Lungen	"
3	Diodrast 35 %	Asthma seit 15 - 20 Jahren	Konjunktiv val neg.	2 Minuten nach In- jektion plötzliche Dyspnoe	3 - 4 Minuten	Bronchialasthma, Atelek- tasen, Myokardhypertrophie	"
4	Neo-iopax 50 %	negativ	nicht aus- geführt	Nach 45 sec Zyanose, Atemstillstand, kein Puls, Herzstillstand, Herzmassage wird ge- macht	35 Stunden	Cerebrale Anoxämie, Nephro- se, fettige Leberinfiltira- tion, hämorrhagisches Lun- genödem, akute Herzdilatation	"
5	Diodrast 35 %	nicht ver- merkt	nicht aus- geführt	Einige Minuten nach Injektion Druckge- fühl in Brust, Dys- pnoe	2 1/2 Stunden	Hepatitis, Sklerose von Nie- renarteriolen, renale Zyste, Lungenödem	"
6	Diodrast 35 %	nicht ver- merkt	Hauttest neg.	Nach 10 Minuten Dys- pnoe, Zyanose, kein Puls, Herztöne nicht hörbar	einige Minuten	nicht ausgeführt	"
7	Diodrast 35 %	negativ	nicht aus- geführt	Nach Injektion von 18 cm ³ Aphasie, kur- ze Besserung, dann krampfartige Anfälle, Koma	weniger als 24 Stunden	Cerebrales Ödem, akute Hyperämie der Lungen und Eingeweide	"
8	Diodrast 35 %	nicht ver- merkt	nicht aus- geführt	Sofortige Dyspnoe, Geröcht von Kloni- schen Krämpfen	einige Minuten	Lungenödem, Emphysem, Nie- renasklerose, Hydrocephalus, Arachnoiditis	"
9	Urokon-Na 30 %	negativ	Konjunktiv val neg.	Mehrmalige Ohnmacht, Krämpfe	2 Stunden	nicht ausgeführt	"
10	Diodrast 35 %	negativ	Konjunktiv val, Haut, i.v. neg.	Sofort Erstickungs- anfälle, schwacher Puls krampfartige Anfälle	2 - 3 Minuten	nicht ausgeführt	"

Fall	verwendetes Kontrastmittel	Allergische Vorgeschichte	Vorstellung	Beginn u. Charakter d. Gegenreaktion u. Körpers	d. Eintritt des Todes nach der Verabreichung	Autopsie	anerkannte Ursache des Todes
11	Diodrast 35 %	negativ	Haut neg.	Nach 2 cm ³ schwere Krämpfe, Koma, wiederholte Krämpfe	24 Stunden	nicht ausgeführt	Kontrastmittel
12	Diodrast 35 %	negativ	i.v. neg.	Nach 7 cm ³ sinkt Blutdruck ab, Zyanose, Bewußtlosigkeit	2 Stunden	nichts von Bedeutung wurde gefunden	"
13	Diodrast 35 %	negativ	nicht ausgeführt	Nach 2 cm ³ Erstickungsanfall, Dyspnoe	3 Minuten	nicht ausgeführt	"
14	Diodrast 35 %	negativ	i.v. neg.	3 Minuten nach Injektion Schock	8 Minuten	kein frischer cerebrovaskulärer Befund	"
15	Diodrast 35 %	nicht vermerkt	nicht vermerkt	Innerhalb von 2 - 3 Minuten nach Injektion generalisierte Krämpfe	10 Minuten	nicht vermerkt	"
16	Neo-iopax 75 %	negativ	i.v. neg.	2 Minuten nach Injektion wurde Patient keuchend, Zyanose, Krämpfe	15 Minuten	Lungengefäßsklerose, Chron. Blutstau in der Leber, Arteriosklerose	"
17	Diodrast 35 %	negativ	Intraoral neg.	3 Minuten nach Injektion Atembeschwerden, Zyanose, Krämpfe	einige Minuten	nicht ausgeführt	"
18	Neo-iopax u. Diodrast	nicht vermerkt	nicht vermerkt	Keine Details, Atmung setzt aus, Herz stillstand	45 Minuten	nicht ausgeführt	"
19	Diodrast 35 %	Urticaria seit 6. Lebensjahr	nicht ausgeführt	Atmungsbeschwerden, Blutdruck und Puls nicht mehr festzustellen, Zyanose	6 Stunden	Mitralstenose, Aurikularthrombose, multiple Embolien m. Infarkten in Milz, Nieren u. Dünndarm, Verschl. d. Aorta durch Emboliekrankheit	Kontrastmittel u. Krankheit d. Pat.: Rheumatische Herzkrankheit
20	Diodrast 35 %	negativ	Konjunktival neg.	Nach 10 cm ³ Übelkeit, Würgen, Leibschmerzen, krampfartige Anfälle, flache Atmung	5 Minuten	Herzerweiterung, Koronarverschl., schwere Nephritis Hochdruck	Kontrastmittel u. Krankheit d. Pat.: Hochdruck

Fall	verwendetes Kontrast- mittel	Allergische Vorgeschichte	Vorstellung	Beginn u. Charakter d. Gegenreaktion d. Körpers	Eintritt des Todes nach der Verabrei- chung	Autopsie	anerkannte Ursache des Todes
21	Neo-iopex 75 %	negativ	i. v. neg.	Sofort Krämpfe, Be- wusstlosigkeit	30 Minuten	Gerissenes Aortenaneurysma Hämoperikard	Kontrastmittel u. Krankheit d. Pat.
22	Diodrast 35 %	negativ	nicht ver- merkt	20 Minuten nach der Injektion anwachsende Minuten Dyspnoe und Erstik- kungsanfälle	ungefähr 30 Minuten	nicht ausgeführt	Kontrastmittel u. Krankheit d. Pat.: Nierenstein
23	Diodrast 35 %	negativ	nicht ver- merkt	Sofortige anaphylak- tische Reaktion	30 Minuten	Anaphylaxie, Nephrolithia- sis, Gicht	Kontrastmittel
24	Diodrast 35 %	keine	Konjunktiv- val u. Haut neg.	Sofortige Reaktion	20 Minuten	nicht ausgeführt	"
25	Diodrast 35 %	keine	Konjunktiv- val u. Haut neg.	Sofortige Reaktion	20 Minuten	nicht ausgeführt	"

Zusammenfassend und ergänzend ist zu sagen:

Bei einer Gesamtzahl von 3 831 850 ausgeführter Urographien kam nur auf jeden 150 000sten Patienten ein akuter Todesfall. Bei 21 Personen hiervon wurde das Kontrastmittel allein, bei 4 Patienten das Kontrastmittel im Zusammenwirken mit einer bestehenden schweren Erkrankung, als auslösender Faktor betrachtet. Der Tod trat meistens nach einigen Minuten, in wenigen Fällen erst 2 - 3 Tage nach der Verabreichung ein. Nur in 2 Fällen konnte mit Sicherheit eine allergische Vorgeschichte festgestellt werden. Bei allen Vortestungen zeigte sich bei keinem Patienten eine allergische Abwehrreaktion gegen das verwandte Kontrastmittel.

Die Autoren betonten abschließend, daß das Fehlen einer allergischen Vorgeschichte oder eine negativ verlaufende Vortestung, keinen Rückschluß auf die Verträglichkeit des Kontrastmittels zuläßt, wenn es anschließend in den diagnostisch nötigen Mengen (10 - 50 cm³) in die Blutbahn gelangt.

B) Erhöhungen der PBI-Werte durch jodierte Röntgenkontrastmittel

Allgemeines:

Nach der Verabreichung jodhaltiger Röntgenkontrastmittel werden starke Erhöhungen des Blutjodgehaltes beobachtet. Nicht jedes Kontrastmittel verursacht eine zeitlich gleich lang anhaltende Erhöhung. Manche werden langsamer, andere schneller eliminiert. Als mögliche Ursachen hierfür

sind in Betracht zu ziehen:

- a) die Menge des verabreichten Kontrastmittels
- b) der prozentuale Gehalt an Jod im Kontrastmittel
- c) die chemische Struktur des Kontrastmittels
(mono-, di- oder trijodiert, Hydroxyl- oder Aminogruppen usw.)
- d) der physikalische Zustand des Kontrastmittels
(wasserlöslich oder ölige Suspension)
- e) der Ausscheidungsweg des Kontrastmittels
- f) (nephrotrop oder hepatotrop)
- f) die Resorptionsfähigkeit der örtlichen Gewebe
(z.B. des Lungengewebes bei Bronchographie, der Arachnoidea bei Myelographie, der Tubenschleimhaut bei Hysterosalpingographie)

Zusammenfassend ist zu sagen:

Das Ausmaß der Blutjoderhöhung und seine zeitliche Dauer nach Kontrastmittelgaben sind keine allgemein festzulegende Größen, sondern von Fall zu Fall sehr verschieden. Sie müssen praktisch für jedes Kontrastmittel einzeln bestimmt und festgehalten werden.

Spezielles:

HYDE und HYDE (1949) berichteten von 30 Patienten, die sich einer Bronchographie mit Lipiodol unterzogen, daß ihre durchschnittlichen PBI-Werte eine Woche nach der Verabreichung 400 μ g/100 ml betrugen. Einen Monat später waren immerhin noch 200 μ g/100 ml zu beobachten. Im Durchschnitt erreichten die Patienten erst wieder nach 17 Monaten normale Werte (3 - 8 μ g/100 ml), in einzelnen Fäl-

len dauerte dies jedoch 3 - 4 Jahre.

ASTWOOD (1951) berichtete von röntgenologischen Untersuchungen des Gallensystems mit Jophenoxinsäure und registrierte nach der Gabe einen plötzlichen starken Anstieg der PBI-Werte, die zwischen 4500 und 14 000 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ lagen. Diese Jodwerte sanken nur sehr langsam ab, nach 3 Jahren waren noch 2000 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ im Serum vorhanden und eine Berechnung ergab, daß erst 33 Jahre nach einer einmaligen Dosis von Jophenoxinsäure der Blutjodspiegel wieder zur Norm zurückkehren werde.

Andere Untersuchungen zeigten, daß die PBI-Werte nach einer Gabe von Telepaque in 10 - 12 Wochen (MAN und BONDY 1957), nach Priodax in 14 - 16 Wochen (MAN und PETERS 1950) und nach Biligrafin in 15 Wochen zur Norm zurückkehrten (ROGERS und ROBBINS 1955).

CASSIDY (1960) beschrieb die Wirkung eines trijodierten Gallekontrastmittels, Bunamiodyl oder Orabilex genannt. 3 euthyroide Versuchspersonen bekamen je 4,5 g des genannten Kontrastmittels verabreicht (4,5 g Orabilex enthalten 2,6 g Jod). Die auftretenden PBI-Werte (bestimmt mit der Methode nach ZAK) wurden über mehrere Wochen verfolgt.

Es ergeben sich folgende PBI-Werte im Blut bei
3 Personen nach Orabilexverabreichung:

Tage nach der Verab- reichung	PBI-Werte in $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$		
	Person 1	Person 2	Person 3
1	5 400	3 400	1 260
2	720	940	800
3	240	210	230
4	240	92	212
5	154	72	140
9	34,4	24	33,6
59	-	-	6,0
64	6,6	6,8	-

Aus den gefundenen Werten ist folgendes zu er-
sehen:

Am ersten Tag nach der Verabreichung waren die
PBI-Werte außergewöhnlich hoch. Am zweiten Tag
waren diese schon merklich abgefallen, was sich
bis zum 9. Tag kontinuierlich fortsetzte. Von
diesem Zeitpunkt an war nur noch ein langsames
Absinken zu beobachten. Am Ende der 9. Woche wa-
ren dann annähernd die Normalwerte Euthyroider
wieder erreicht. Da vom Hersteller des Kontrast-
mittels angegeben wird, daß 70 % von Orabilex
durch die Nieren ausgeschieden wird, führte der
Autor den anfänglich starken Abfall auf diese
Tatsache zurück. Eigene Untersuchungen über die
Ausscheidung unternahm er nicht.

Über Dionosil in der Bronchographie berichteten SALKIN, LAWRENCE und KINGSLEY (1958). Bei 34 Patienten wurde ein Bronchogramm mit je 20 ml Dionosil ausgeführt. Die durchschnittlichen PBI-Werte vor der Verabreichung wurden mit 6,0 μ g/100 ml festgestellt. Nach der Gabe zeigte sich folgendes Bild:

Durchschnittliche PBI-Werte nach der Gabe
von Dionosil bei 34 Patienten

PBI-Werte in μ g/100 ml					
nach 5 Std.	nach 24 Std.	nach 48 Std.	nach 5 Tagen	nach 6 Tagen	nach 7 Tagen
13,8	12,0	11,1	9,5	9,1	8,9

Normalwerte wurden wieder gefunden:

nach einer Woche: bei 36 % der Patienten

nach einem Monat: bei 48 % der Patienten

nach 1 - 5 Monaten: bei 16 % der Patienten

Wir sehen: Dionosil in der Bronchographie erhöht die PBI-Werte bei weitem nicht so stark, wie dies z.B. in den vorhergegangenen Kapiteln über andere Kontrastmittel berichtet wird. Die postbronchographischen Blutjodwerte bewegen sich hier in der Größenordnung einer leichten Hyperthyreose. Auch das Zurückpendeln zu den Normalwerten geschieht in relativ kurzer Zeit (Vergleich: bei Bronchographien mit Lipiodol waren durchschnittlich erst

nach 17 Monaten Normalwerte vorhanden).

BOVORKITTI, PANTASUWAN und KANGSADAL (1961) beschrieben die Wirkung mehrerer zur Bronchographie verwendeter Kontrastmittel auf die PBI-Werte der Patienten. Es standen ihnen Werte von insgesamt 106 untersuchten Patienten zur Verfügung. Der durchschnittliche vor dem Eingriff bestimmte PBI-Wert betrug $5,2 \pm 1,9$ $\mu\text{g}/100$ ml. Die Jodbestimmung wurde nach der Methode der saueren Veraschung mit Chlorsäure nach ZAK ausgeführt. Die Menge des jeweils verabreichten Kontrastmittels betrug 10 ml für jede Lungen- und Leberseite.

Die Summe der Resultate sind in nachstehender Übersicht zusammengestellt:

Kontrastmittel	Zahl d. unters. Pers.	Zeit d. höchsten PBI-Werte (In Tagen n.d.)	Höchste gefundene PBI-Werte in $\mu\text{g}/100$ ml (Durchschnittswerte)	Zeit bis zu wiedererreichten Normalwerten (i. Tagen)
Dionosil (wäßrige Lösung)	41	<u>6</u> , 24, 48, 72, 96	$8,7 \pm 2,0$	$6,6 \pm 2,9$
Dionosil (ölige Lösung)	20	<u>3</u> , 6	$14,0 \pm 4,7$	$7,7 \pm 2,8$
Urokolon (ölige Lösung)	6	<u>3</u> , 6	$44,0 \pm 16,5$	$6,8 \pm 2,3$
Lipiodol (ölige Lösung)	21	<u>6</u> , 24, 120	$332,1 \pm 176,0$	819 +

Kontrast- mittel	Zahl d. unters. Pers.	Zeit d. höch- sten PBI-Werte (In Tagen n.d. Gabe)	Höchste ge- fundenen PBI- Werte in ug/100 ml (Durchschnitts- werte)	Zeit bis zu wiederer- reichten Normalwerte (i. Tagen)
Visciodol (ölige Lösung)	21	3, <u>6</u> , 24	253,1 ± 181,1	829 +

Die unterstrichenen Zahlen in Spalte 3 sind die Anzahl der Tage, an denen die Mehrzahl ihre Höchstwerte aufwies.

Ergänzend zu den Resultaten kann man sagen:

Die Ergebnisse für Dionosil stimmen mit den im vorhergehenden Abschnitt von SALKIN, LAWRENCE und KINGSLEY erhaltenen Werten in etwa überein.

Die ölige Lösung bringt jedoch höhere PBI-Werte, sie bleiben auch etwas länger erhalten als die durch wäßrige Lösung verursachten. Wesentlich größere Erhöhungen verursachte Urokin, die jedoch in verhältnismäßig kurzer Zeit wieder abgeklungen waren. Lipiodol und Visciodyl verhielten sich am ungünstigsten. Die PBI-Werte wurden sehr stark erhöht und hatten sich auch nach Jahren nicht restlos normalisiert. Im Bezug auf Lipiodol stimmten diese Ergebnisse mit denen von HYDE und HYDE (1949) überein, die zum Teil 3 - 4 Jahre nach der Verabreichung noch erhöhte Blutjodwerte fanden.

Über das Verhalten des peroralen, trijodierten Gallekontrastmittels Osbil (57,51 % Jodgehalt) berichtete HAMMER (1962). Einer nicht angegebenen

Zahl von Versuchspersonen wurde je 3 g Osbil peroral verabreicht; die Jodbestimmung erfolgte mit der Methode von SPITZY. Der durchschnittliche Blutjodspiegel vor der Aufnahme von Osbil lag zwischen 3 und 10 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$, nach der Medikation zeigte sich folgendes Bild, zusammengestellt in einer Übersicht:

Durchschnittliche PBI-Werte nach der Gabe
von Osbil

PBI-Werte in $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$						
nach 3 Std.	nach 12 Std.	nach 24 Std.	nach 2 Wochen	nach 1 Monat	nach 3 Monaten	nach 6 Monaten
4000	1200	600	130	60	13	Ausgangswerte wieder erreicht

Allgemein wurden 3 Stunden nach der Verabreichung die Spitzenwerte beobachtet, die innerhalb von 24 Stunden stark abfielen. Jetzt erfolgte eine starke Verlangsamung des Abfalls, so daß erst nach rund 6 Monaten wieder Normalwerte gefunden wurden.

Ergänzend zu diesem Kapitel ist zu berichten:

KRÜSKEMPER, MORGNER und ZIELSKE (1969) konnten mit Hilfe des sog. Serum- T_3 -Tests (das ist die in vitro-Messung der Serumbindung von markiertem Trijodkyronin) zeigen, daß durch verschieden stark ausgeprägte und andauernde Blutjoderhöhungen, verursacht durch Kontrastmittelgaben, die Bindungs-

kapazität der Serumeiweiße gegenüber den Schilddrüsenhormonen nicht verändert wird.

C) Blutkonzentration und Ausscheidung einiger Kontrastmittel

Für die Diagnostik ist es von Wichtigkeit zu wissen, auf welchen Wegen, in welchen Konzentrationen und nach welcher Zeit ein Kontrastmittel den Körper verläßt. So wäre z.B. ein Kontrastmittel, das allein durch die Niere eliminiert und mit dem Urin ausgeschieden wird, für die Darstellung der Gallenwege ungeeignet. Umgekehrt wiederum braucht man bei der Urographie höhere Konzentrationen in der Niere und in den Harnabflußwegen. Die Dauer der Ausscheidung ist deshalb von Bedeutung, weil man wissen muß, zu welchem Zeitpunkt nach der Verabreichung sich die diagnostisch nötigen Konzentrationen in den betreffenden Organen befinden.

Die diesbezüglichen Angaben in der Literatur sind jedoch nicht sehr zahlreich, die vorhandenen seien hier beschrieben.

1. Biliselektan und Biligrafin

BILLION (1954) unterzog die beiden in Deutschland am häufigsten verwandten Gallenkontrastmittel Biliselektan und Biligrafin einer solchen Untersuchung. Als Versuchspersonen dienten 25 Patienten, von denen 14 Biliselektan und 11 Biligrafin verabreicht bekamen. Um den Weg der Kontrastmittel verfolgen zu können, wurden sie radioaktiv markiert. Die Radiojoddosis der einzelnen Gabe betrug ca. 100 μ C.

48 Stunden nach der Verabreichung wurden folgende Verteilungen gemessen:

Ausscheidung von radioaktiv markiertem Biliselektan und Biligrafin (ausgedrückt in Prozent der verabreichten Dosis)

Biliselektan Durchschnittswerte			Biligrafin Durchschnittswerte		
Urin	Galle ⁺)	Stuhl	Urin	Galle	Stuhl
50 %	5 %	8 %	15 %	36 %	70 %

⁺) Fistelgalle bei Gallengangsdrainage unter Cholezystektomie

Wie wir sehen, war 48 Stunden nach der Verabreichung der größere Teil der Kontrastmittelmenge bereits ausgeschieden. In den Ausscheidungswegen zeigten sich jedoch Unterschiede. Wird das Biliselektan vorwiegend im Urin ausgeschieden, so geht das Biligrafin bevorzugt den Weg über die Galle in den Stuhl.

Dieses unterschiedliche Verhalten zeigte sich auch in den gleichzeitig gemessenen Clearance-Werten: beim Biliselektan betrug die Nieren-Clearance etwa das 22-fache der Gallen-Clearance, während beim Biligrafin die Gallen-Clearance den 3 1/2-fachen Wert der Nieren-Clearance aufwies.

Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten ein Jahr später , BILLION, FROMMHOLD, OEFF und SCHÜTZ (1955). Sie führten ihre Untersuchungen an 30 Patienten aus. Den Versuchspersonen wurden, wie bei der Röntgendiagnostik üblich, entweder 20 ml einer 10 %-igen Biliselektanlösung oder 20 ml einer 20 %-igen Biligrafinlösung i.v. injiziert. Beide Lösungen waren zuvor radioaktiv markiert worden. Die Radioaktivität betrug 25 - 50 μ C/g Biliselektan, bzw. pro 2 g Biligrafin.

48 Stunden nach dieser Verabreichung war die prozentuale Ausscheidung der Kontrastmittel folgende: (Für Urin und Galle sind Mittelwerte angegeben, für die Messung im Stuhl wurden je 2 Einzelbestimmungen durchgeführt).

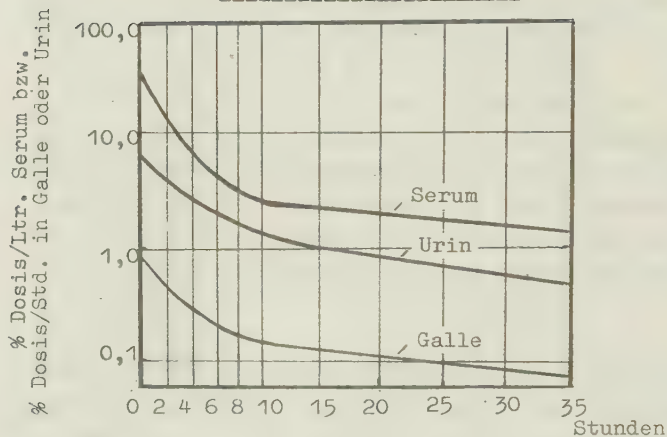
Biliselektan			Biligrafin		
Prozent der Dosis			Prozent der Dosis		
Urin	Galle ⁺)	Stuhl	Urin	Galle ⁺)	Stuhl
47,8%	3,2%	6,0% 10,5%	13,8%	51,2%	69,8% 70,0%

⁺)Fistelgalle bei Gallengangsdrainage unter Cholezystektomie

Diese Zahlen stimmen weitgehend mit denen von BILLION (1954) gefundenen Werten überein.

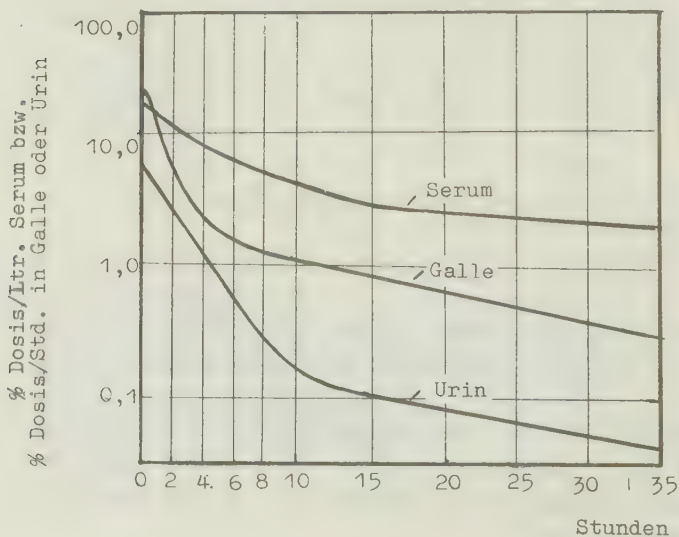
Über den Verlauf der Konzentration im Blut, Urin und Galle während der ersten 35 Stunden nach der Verabreichung geben folgende graphische Darstellungen Auskunft:

Biliselektan



Konzentrationsablauf im Serum und pro Stunde mit dem Urin bzw. der Galle ausgeschiedenen Menge von Biliselektan (oben) und von Biligrafin (unten).

Biligrafin



Ergänzend und erklärend zu den Kurven ist zu sagen:

a) Serumkonzentration:

Der Konzentrationsablauf stimmt bei Biliselektan und Biligrafin ziemlich überein.

b) Urinkonzentration:

Hier sind charakteristische Unterschiede bezüglich der Ausscheidungsmengen vorhanden. Während nämlich der in der kurzen Anfangsphase ausgeschiedene Anteil beim Biligrafin wesentlich größer ist als beim Biliselektan, beträgt nach Übergang in den flacheren Teil der Kurve die pro Zeiteinheit ausgeschiedene Menge beim Biligrafin nur noch etwa $1/10$ der in der gleichen Zeit ausgeschiedenen Biliselektanmenge.

c) Gallenkonzentration:

Hier finden sich die deutlichsten Unterschiede. Während bei Biliselektan die Ausscheidung mit etwa 1 % der Dosis/Stunde beginnt, dann erst schneller und später langsamer vermindert wird, werden von dem Biligrafin bald nach der Injektion schon mehr als 10 % der Dosis/Stunde mit der Galle ausgeschieden. Diese pro Zeiteinheit in der Galle erscheinende Menge steigt aber noch weiter an und fällt erst nach Überschreiten eines Maximums bei einer Stunde steil ab.

2. Per-Abrodil M

Über das Verhalten im Organismus dieses in der Urographie oft verwendeten Kontrastmittels berichten BILLION und SCHLUNGBAUM (1955). Sie führten ihre Untersuchungen an 12 Patienten aus. 6 davon erhielten 200 oder 400 mg, die andere Hälfte 2250 mg Per-Abrodil M i.v. verabreicht. Zum Zwecke der Messung waren die Kontrastmittel radioaktiv markiert worden. Die einzelnen Per-Abrodildosen hatten eine durchschnittliche Aktivität von etwa 20 μ C. Die Messungen erstreckten sich auf einen Zeitraum von 3 Stunden nach der Verabreichung.

Die Ergebnisse waren:

Verteilung im Blut (Serum)

Nach der Verabreichung von 200 - 400 mg Per-Abrodil M war die Anfangskonzentration $18,2 \pm 7,55$ % der Dosis/Liter, das sind bei 200 mg Per-Abrodil M 3,64 mg % und bei 400 mg Per-Abrodil M 7,28 mg %.

Im weiteren Verlauf zeigte sich:

Anfangs war ein steiler Abfall zu beobachten, so daß nach 35 Minuten die Konzentration nur noch ca. 2 % der Dosis/Liter betrug. Von diesem Zeitpunkt ab wurde der Konzentrationsabfall wesentlich flacher. Nach 3 Stunden wurden noch ca. 0,6 - 0,7 % der Dosis im Liter Serum gefunden.

Nach Verabreichung von 2250 mg Per-Abrodil M war die Anfangskonzentration $43,3 \pm 4,87$ % der Dosis/Liter, das sind 97,4 mg %.

Hier verhielt sich der Konzentrationsabfall ähnlich:
40 Minuten verlief er ziemlich steil, so daß nach dieser Zeit nur noch ca. 6 % der Dosis/Liter vorhanden waren. Jetzt wurde die Eliminierungsgeschwindigkeit auch hier geringer. Nach 3 Stunden fand man noch ca. 1,5 % der verabreichten Dosis im Liter Serum.

Ausscheidung im Urin

Am Ende der Beobachtungszeit, nach 3 Stunden, zeigte sich hier:

In der 200 - 400 mg-Gruppe waren $79,14 \pm 6,7$ % der verabreichten Dosis ausgeschieden worden, in der 2250 mg-Gruppe $94,12 \pm 6,3$ % der verabreichten Dosis.

Die Ausscheidung des Kontrastmittels im Urin erfolgte in der Gruppe mit der höheren Dosis schneller. Die Autoren versuchen diese Erscheinung so zu erklären, daß nach i.v.-Verabfolgung von relativ hochkonzentriertem Per-Abrodil M die adsorptive Bindungsmöglichkeit des Plasmaeiweißes erheblich überschritten und nur ein kleiner Anteil des Kontrastmittels an Eiweiß gebunden wird. Der Anteil des ungebundenen Per-Abrodil M dürfte infolge dessen bei hoher Konzentration des Kontrastmittels größer sein und schneller zur Ausscheidung gelangen.

3. Urographin

Hierüber berichteten SCHLUNGBAUM und BILLION (1956). Die Untersuchungen erfolgten bei 10 Patienten. 6 von ihnen erhielten 400 mg, 4 2400 mg Urographin

i.v. verabreicht, welches radioaktiv markiert war.
Die Aktivität des Einzelpräparates betrug 2 μ C.

Die Messungen ergaben folgende Ergebnisse:

a) Verteilung im Blut (Serum)

Bei Verabreichung von 400 mg Urographin war die Anfangskonzentration $18,6 \pm 3,16$ % der Dosis/Liter. Diese Anfangskonzentration fiel im Verlauf der ersten 30 Minuten relativ schnell ab, so daß zu diesem Zeitpunkt nur noch ca. 7 % der Dosis/Liter Serum vorhanden waren. In der sich anschließenden zweiten Phase war die Abfallgeschwindigkeit verlangsamt. Drei Stunden nach der Verabreichung konnten noch ca. 3 % der Dosis/Liter nachgewiesen werden.

Die 6-fach größere Dosismenge bei Gabe von 2400 mg Urographin führte, verglichen mit den Verhältnissen nach Verabfolgung von 400 mg, zu keiner Erhöhung des Urographinspiegels im Serum.

b) Ausscheidung im Urin

Sie betrug für beide Gruppen:
nach 3 Stunden 60 % der Dosis,
nach 24 Stunden 90 % der Dosis.

c) Ausscheidung im Stuhl

Die bei 4 Patienten durchgeführte Aktivitätsmessung des gesammelten Stuhls ergab im Zeitraum von 48 Stunden nach der Verabfolgung Werte zwischen 1.- 2' % der Dosis.

Im Vergleich mit den im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Ergebnissen mit Per-Abrodil M zeigen sich einige Unterschiede:

Beim Urographin ließ sich, im Gegensatz zum Per-Abrodil M, bei verschieden hoher Dosierung kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Anfangskonzentration im Serum nachweisen.

Eine bemerkenswerte Differenz der beiden Kontrastmittel findet sich bezüglich der Elimination durch die Niere. Während in 3 Stunden etwa 80 - 90 % des Per-Abrodil M ausgeschieden waren, betrug der entsprechende Wert für das Urographin knapp 60 %. Erst nach 24 Stunden waren hiervon 90 % mit dem Harn ausgeschieden. Die hierin zum Ausdruck kommende unterschiedliche Kinetik könnte nach Auffassung der Autoren auf einer verschiedenen Eiweißbindung beruhen. Auch der unterschiedliche Jodgehalt und die Molekülgröße werden als mögliche Ursachen zur Diskussion gestellt.

VIII. Jodvergiftungen

1. Akute Vergiftungen

a) Elementares Jod

Die Vergiftung geschieht beim Einatmen jodhaltiger Dämpfe. Toxische Wirkung: ab 10 ppm für 1 - 2 Std. Letale Dosis: 2 - 9 g peroral. Wirkungsmechanismus: ähnlich wie bei Chlordämpfen hier Bildung von HJ!

Symptome: Schädigung der Schleimhäute, Rötung, Schwellung, Husten und Erbrechen. Nach längerem Inhalieren: Bronchopneumonie, Entstehen eines toxischen Lungenödems mit Dyspnoe, dann Zyanose und Herz-Kreislaufversagen. Bei kurzzeitiger Einwirkung hoher Dosen (500 - 10 000 ppm): Glottiskrämpfe, reflektorischer Atem- und Herzstillstand (LUDEWIG und LOHS 1966).

b) Jodoform

Letale Dosis: peroral ca. 3 g, meist Resorption durch größere Wundfläche, leicht resorbierbar, kumulierende Wirkung.

Symptome: Sehr verschiedenartig, motorische und psychische Erregungszustände, Fieber, Diarrhoe, Pulsbeschleunigung, Verwirrung, manische Zustände mit Delirien, Schlaflosigkeit, Krämpfe und Lähmungen. Bei hoher Dosierung: Atemstörungen, die bis zum Koma führen können. Bei Jodidiosynkrasie schon bei geringen Mengen Exantheme und erysipelartige Hauterscheinungen (Übersichtsarbeit BRUGSCH-KLIMMER 1966).

c) Jodtinktur

Bei Suizidversuchen verwendet, durch stark reizende Wirkung kommt es jedoch meist zum raschen Erbrechen, wodurch die relative Harmlosigkeit zu erklären ist.

Symptome: Ätzung der Schleimhäute, starker Speichelfluß, Glottisödem, heftige Magenschmerzen, Durchfälle, Erbrechen, Kollaps. Tödlicher Ausgang möglich durch Niereninsuffizienz und Anurie. Nach MOESCHLIN (1964) können schon bei 30 g Todesfälle auftreten; jedoch berichteten BRUGSCH-KLIMMER (1966), daß bei einem 4-jährigen Kind schon nach Resorption von 1,3 g Jodtinktur der Tod eintrat.

d) Methyljodid

Wird in der Technik zu Methylierungszwecken verwendet. Vergiftung ausschließlich durch Inhalation, neurotoxischer Effekt.

Symptome: Unwohlsein, Schwindelgefühle, starke Erregungszustände (Übersichtsarbeit LUDEWIG und LOHS 1966).

e) Äthylenjodid

Starke Toxizität analog dem Äthylenbromid.

Symptome: Ausgeprägte Erregungszustände mit lang anhaltenden Schwächeanfällen.

f) Septojod (10mal verstärkte PREGL'sche Lösung)

Diese Lösung wird des öfteren zur Verödung von

Krampfadern verwendet. Es wurde in der Literatur von mehreren Fällen berichtet, bei denen es infolge einer solchen Behandlung ($100 - 150 \text{ cm}^3$ i.v. und 380 cm^3 in leergelaufenes Venengebiet) zu schwersten Veränderungen der Netzhaut kam, die zur Erblindung bzw. hochgradigen Herabsetzung der Sehschärfe führte. Über den Entstehungsmechanismus herrscht noch weitgehende Unklarheit (SCHIMMEL, RIEHM 1926, SCHMIDT, v. REDWITZ 1931).

g) Jodidiosynkrasien

Auch die spontanen Gegenreaktionen allergischer Genese können in die akuten Vergiftungen eingereiht werden. Entstehen können sie bei entsprechender Veranlagung, praktisch durch jedes jodhaltige Medikament.

Symptome: Jucken, Brennen, Reizhusten, "Jodasthma"-Anfälle, Jodschnupfen, Übelkeit, Erbrechen, Herz-sensationen, Urtikaria, Ödeme auf Haut und Schleimhaut, Erregungszustände, Blutdruckabfall. In schweren Fällen: Krämpfe, Dyspnoe, Zyanose, evtl. Tod unter Anzeichen von Kreislaufkollaps und Lungen-ödem (z.B. bei jodhaltigen Kontrastmitteln) (Übersichtsarbeit LUDEWIG und LOHS 1966).

2. Chronische Vergiftungen

Das sind Vergiftungserscheinungen, die durchwegs in Folge langdauernder Jodverabreichung hervorgerufen werden. In Frage kommen hier vorwiegend der Dauerverbrauch von sog. Jodvollsatz (auf 1 kg Speisesalz 5 mg Jodkalium oder Jodnatrium), oder langwierige Jodbehandlungen bei Schilddrüsenerkran-

kungen und Asthmatikern (z.B. Kaliumjodid, LUGOL'sche Lösung).

Symptome: Herzbeschwerden, Zittern, gesteigerte Erregbarkeit, Unruhe, Schweißausbrüche, Gewichtsabnahme, Durchfälle, Müdigkeit, Augenvergrößerung, Strumabildung (Übersichtsarbeit LENZER 1956).

Das sind Erscheinungen, wie sie auch bei der Hyperthyreose zu beobachten sind. Es sind durch dauernden Jodgebrauch hervorgerufene Thyreotoxikosen. Von vielen Autoren wird hierfür auch der Ausdruck "Jodismus" gebraucht. Von besonderer Gefährlichkeit ist die Einnahme größerer Joddosen während der Schwangerschaft. Wie wir wissen beginnt die fetale Schilddrüse bereits in der 12. Schwangerschaftswoche Jod zu speichern (KIEFER 1968).

Zahlreiche Autoren berichteten über die Geburt myxödemischer und kropfiger Kinder, was sie auf den Gebrauch größerer Jodmengen der Mütter während der Schwangerschaft zurückführten (WILKINS 1957, MORGAN, TROTTER 1959, PACKARD, WILLIAMS, WHEELLOCK 1960, BIRD 1961).

GALINA, AVNET und EINHORN (1962) beschrieben 2 Fälle nicht lebensfähiger Kinder, die kurze Zeit nach der Geburt an stark vergrößerter, jedoch schlecht ausdifferenzierter Schilddrüse starben. Beide Mütter hatten während der Schwangerschaft größere Mengen Kaliumjod zu sich genommen (234 bzw. 324 g).

BLACK (1963) berichtete von einem Kind, dessen ungünstige geistige und körperliche Entwicklung (Intelligenzminderung, Kropf, übermäßiges Kno-

chenwachstum) er auf die Medikation der Schwangeren mit einem Natriumjodid enthaltenden Asthamtikum zurückführte.

Wie wir sehen, entwickelt sich hier durch die Jodmedikation keine Hyper-, sondern eine Hypothyreose. Der Mechanismus dieser an sich widersinnigen Erscheinung ist jedoch noch nicht geklärt. Man nimmt an, daß durch zu große Mengen anorganischen Jods die Hormonsynthese in der Schilddrüse blockiert wird.

Abschließend zum Kapitel der Vergiftungen ist zu sagen:

Die Verfasser beschrieben eingehend Symptomatik und Therapie, Jodwerte jedoch wurden nicht bestimmt.

IX. Diskussion

Bei den Krankheiten, die zu einer Veränderung der normalen Jodverteilung im menschlichen Organismus führen, stehen die Funktionsstörungen der Schilddrüse an erster Stelle. Die klinischen Erscheinungsbilder dieser in Oberbegriffen als Hyper- und Hypothyreosen zusammengefaßten Erkrankungen sind in ihrer Genese, Verlaufsform und Schwere zum Teil sehr verschieden; jedoch haben sie alle die Dysfunktion der Schilddrüse als gemeinsame Grundlage.

Bei den Hyperthyreosen, auch Thyreotoxikosen genannt, werden durch eine übersteigerte Tätigkeit der Schilddrüse vermehrt Schilddrüsenhormone gebildet und ans Blut abgegeben. Hierdurch kommt es zu einer Erhöhung des Protein-gebundenen Jods in Plasma und Serum (sog., PBI-Werte). Von mehreren Autoren wurden hierüber Angaben gemacht, die sich in den Durchschnittswerten zwischen 9,3 und 12,1 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ bewegen und deren Schwankungsbreite von 6,3 bis 22,0 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ reichte (Normalwerte 3,5 - 8,5 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$, KIEFER 1968). Erniedrigungen sind hingegen bei den anorganischen Blutjodiden zu beobachten. Die angegebenen Werte waren:

0,11 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (ABOUL-KHAIR, CROOKS 1965)

0,11 $\pm$ 0,016 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (ALEXANDER u. Mitarb. 1966)

0,1 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (SHALOM 1966)

(Normalwerte 0,01 - 0,3 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$, KIEFER 1968)

Im Urin des Hyperthyreotikers wurden im Gegensatz zum Gesunden auch organische Jodbestandteile ausgeschieden. RALL (1950) fand 12 - 40 % des Urinjods

in organischer Form vor, ALEXANDER und Mitarbeiter (1966) wiesen in 2 Versuchsreihen einmal 13,1 %, zum anderen 23,5 % als organische Jodbestandteile nach.

Eine erheblich größere Menge Jod als der Schilddrüsen-normale scheidet der Thyreotoxiker mit den Faecalien aus:

83 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ (van MIDDLESWORTH 1960)
8 - 276 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ (WAYNE und Mitarbeiter 1964)
37,2 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ (HARRISON und Mitarbeiter 1965)
(Normalwerte 10 - 40 $\mu\text{g}/\text{Tag}$, KIEFER 1968)

Die Hypothyreose ist gekennzeichnet durch die Unterfunktion der Schilddrüse. Daraus resultiert die beobachtete Erniedrigung der PBI-Werte:

1,0 - 2,5 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (FRISCHAUF und Mitarb. 1960)
1,3 - 3,8 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (KUTSCHERA-AICHBERGEN 1961a)
0,1 - 2,8 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (HARRISON und Mitarb. 1965)

Bei chronischem Jodmangel sind die täglichen Urinjodwerte deutlich erniedrigt. So fand KUTSCHERA-AICHBERGEN (1961a) in der Steiermark Durchschnittswerte von 16 - 33 $\mu\text{g}/24 \text{ Stunden}$. Der niedrigste Wert lag bei 2 $\mu\text{g}/24 \text{ Stunden}$.

Auch bei Erkrankungen ohne Dysfunktion oder Schädigung der Schilddrüse wird von Veränderungen im Jodhaushalt berichtet. So stellten BECK, PASQUIER und BÉRAUD (1956) bei chronischen Fieberzuständen einen erhöhten PBI-Wert mit durchschnittliche 9,6 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ fest. Gleichzeitig war der Grundumsatz, die Aufnahme-
geschwindigkeit von Jod¹³¹ durch die Schilddrüse und

der sog. Konversionsindex beträchtlich angehoben.

Die Ergebnisse über den Jodstoffwechsel bei malignen Tumoren zeigen ein nicht ganz einheitliches Bild. Während die meisten Autoren anhand ihrer Untersuchungen zu der Ansicht gelangten, daß bei Krebs der Jodhaushalt nicht gestört ist, fanden CARTER und FELDMAN (1960) bei Patientinnen mit Brustkrebs eine deutliche PBI-Erhöhung mit einem Durchschnittswert von $7,4 \pm 1,3$ $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

Bei chronisch schwerkranken Patienten konnten ENGSTROM und MARKARDT (1955) zeigen, daß es in der Mehrzahl der Fälle zu einem signifikant erniedrigten PBI-Spiegel kommt. Der Mittelwert lag bei $3,0 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, mit einer Streubreite von $1,2 - 6,4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

Kinder, die an zystischer Fibrose des Pankreas leiden, haben eine wesentlich höhere Jodausscheidung im Schweiß als gesunde Kinder. Mit radioaktiv markiertem Jod¹³¹ wiesen dies BRODKEY und GIBBS (1960) nach.

Der Jodgehalt einzelner Organe von an schweren Krankheiten verstorbener Personen (Schilddrüse, Thymus, Ovar, Nebenniere, Milz, Leber, Niere) wies bei Sektionsbefunden große individuelle Unterschiede auf (WEISCHER 1968). Ob und wie weit diese zum Teil sehr erheblichen Schwankungen mit der Erkrankung des Verstorbenen im Zusammenhang stehen, konnte nicht bindend beantwortet werden. Auffällig war jedoch, daß der Jodgehalt der Nebennieren bei akuten Infektionskrankheiten den der anderen Organe übertraf.

Tumorgewebe bei Magenkrebs speichert wesentlich mehr Jod¹³¹ als das umliegende gesunde Gewebe (CLODE und Mitarbeiter 1961), ähnlich wie dies beim Infarktgewebe des Herzens der Fall ist, wo ein 50 - 70 % höheres Jod¹³¹-Speichervermögen gegenüber dem gesunden Myokard nachgewiesen wurde (DREYFUSS und Mitarbeiter 1958).

Obwohl die Bedeutung des Jods und seiner Verbindungen als wirksames Heilmittel in neuerer Zeit nachgelassen hat, werden auch heute noch jodhaltige Medikamente gegen verschiedenste Erkrankungen eingesetzt. Berichte über gute Behandlungserfolge waren zahlreich in der modernen Literatur vorhanden und umfaßten folgende Anwendungsbereiche: Asthma bronchiale, Hypertonie, Atherosklerose, Augenerkrankungen, chronische Beingeschwüre, Mastopathie, Herpes simplex keratitis, Vaginitis und Pilzkrankungen.

Nicht selten werden jodhaltige Medikamente von Patienten schlecht vertragen. Es kommt dabei zu teils heftigen Abwehrreaktionen des Organismus gegen das verabreichte Arzneimittel. In etlichen Untersuchungen wurden Erscheinungen dieser Art beschrieben und eingehend deren Symptomatik geschildert. Weiterhin wurde die Frage diskutiert, in wieweit die Gegenreaktionen des Körpers toxischer oder allergischer Natur sind; denn nur in den seltensten Fällen gelingt mittels Sensibilitätstests der Nachweis einer echten Überempfindlichkeit (nach KIRCHMAYR 1957 nur in 3 ‰ der Fälle). Man kam jedoch im Allgemeinen zu der Ansicht, daß Abwehrreaktionen, die schon nach kleinen Dosen und kurzer Verabreichungsdauer auftraten für eine Allergie, andere, die erst nach massiver oder längerer Medikation

zu Tage treten, für eine Intoxikation sprechen.

Trotz der recht zahlreich vorliegenden Berichte über die Verabreichung jodhaltiger Medikamente, wurden in den wenigsten Fällen Jodwerte bestimmt. Lediglich in 2 Arbeiten wurden diesbezüglich Angaben gemacht:

LEVY und DURKIN (1958) fanden nach vierwöchiger Behandlungszeit mit jodhaltigen Vaginalsuppositorien PBI-Werte, die gegenüber den Anfangswerten um 3,2 bzw. 2,9 $\mu\text{g}/100$ ml erhöht waren.

HOCHULI, WEGMANN und ROSENMUND (1961) stellten nach der in der Gynaekologie häufig verwendeten SCHILLER'schen Jodprobe bei einem Teil der Patientinnen 8 Tage nach der Probe stark erhöhte PBI-Werte fest, die von 11,2 bis 15 $\mu\text{g}/100$ ml reichten.

Von mehreren Autoren wurden bei Medikation mit nicht jodhaltigen Präparaten Veränderungen der PBI-Werte im Blut registriert. Zu Erhöhungen kam es nach Gabe synthetischer Oestrogene. Der durchschnittliche Anstieg durch Äthinylöstradiol war bei Frauen 1,7 $\mu\text{g}/100$ ml, bei Männern 2,1 $\mu\text{g}/100$ ml; durch Manvene bei Männern 2,0 $\mu\text{g}/100$ ml.

Erniedrigungen der PBI-Werte gab es nach Verabreichung von:

a) Methyltestosteron: die PBI-Werte sanken in der Mehrzahl der Fälle in dem Bereich der Hypothyreose, das sind Werte, die unter 3,0 $\mu\text{g}/100$ ml liegen.

b) Corpus-luteum-Hormon (Glanducorpin): bei 9 von 10 Versuchspersonen sanken nach 5-tägiger Medikation die PBI-Werte deutlich ab.

c) Salizylaten: die durchschnittlichen Werte sanken ab:

bei Euthyroiden von 6,0 auf 4,5 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$

bei Hypothyroiden von 5,7 auf 5,1 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$

bei Hyperthyroiden von 13,9 auf 9,6 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$

Eine ähnliche Wirkung wie bei den Salizylaten wurde bei Dinitrophenol, Diphenylhydantoin und Tetrachlorthyronin beobachtet.

Auf dem Gebiet der nichtmedikamentösen Therapie wurden bei Fiebertherapie und Elektroschock Erhöhungen der PBI-Werte registriert. NÉMETH (1958) beobachtete, daß es auf dem Höhepunkt des Fiebers, vier Stunden nach der Injektion von Typhusvaccinen, zu einem Anstieg der PBI-Werte um durchschnittlich 0,94 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ kam. Nach Elektroschock konnte der gleiche Autor ein erhebliches Anwachsen der bestehenden PBI-Werte in den ersten 5 Minuten nachweisen.

Jodhaltige Röntgenkontrastmittel sind heute in der Diagnostik zu unentbehrlichen Hilfsmitteln geworden. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten werden sie komplikationslos vom Organismus aufgenommen und wieder ausgeschieden. Jedoch in Ausnahmefällen kommt es immer wieder infolge einer Unverträglichkeit des Organismus gegenüber den verabreichten Kontrastmitteln zu unliebsamen und gefährlichen Zwischenfällen. Diese reichen in einer weiten Skala vom einfachen Kopfschmerz oder Hautausschlag bis zum plötzlichen Eintritt des Todes.

Nach einer Erklärung des ersten Kongresses der Europäischen Gesellschaft für Radiologie vom April 1967 gibt es bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt keinen zuverlässigen klinischen oder labortechnischen Versuch, der einen tödlichen Zwischenfall voraussehen läßt. Die Häufigkeit eines tödlichen Ausganges ist jedoch sehr niedrig und wird für die i.v.-Urographie mit $1:10^5$ und für die i.v.-Cholezysto-Cholangiographie mit $3:10^6$ angegeben. Von besonderer Gefährlichkeit scheint die Kardio-Angiographie zu sein, denn hier werden die Todesfälle in der Statistik mit 2 % vermerkt (DEHNHARDT 1968).

Zu diesem Problem der Gefährdung und Schädigung durch Verabfolgung jodierter Kontrastmittel waren in den Literaturquellen zahlreiche Angaben vorhanden.

Schäden der Tubenschleimhaut wurden von ZEITZ und STOLL (1956) nach Hysterosalpingographien beobachtet. DAVIES (1956) berichtete an Hand von 125 Myelographien in 70 Fällen von körperlichen Gegenreaktionen, die sich in akute und chronisch persistierende unterteilen ließen.

Die Kreislaufwirkung einiger angiographischer Kontrastmittel beschrieben KLINGLER und Mitarbeiter (1956). Bei in vitro-Versuchen konnten SVOBODA und FIALA (1960) feststellen, daß verschiedene Kontrastmitteltypen die osmotische Resistenz der Erythrozyten herabsetzen und die Hämolyse fördern. Die gleichen Autoren (1964) beobachteten ebenfalls bei in vitro-Versuchen morphologische Veränderungen, sowie Agglutination und Agglomeration der Erythrozyten bei Kontakt mit verschiedenen Kontrastmitteln.

Eine Vielzahl allergischer und nichtallergischer Abwehrreaktionen beschrieben COLEMAN und Mitarbeiter (1964) an Hand von 10 000 Urographien. PENDERGRASS und Mitarbeiter (1955) berichteten in einer Veröffentlichung mit statistischem Charakter, daß es bei insgesamt 3 881 500 Urographien, ausgeführt in den Jahren 1942 - 1952 in den USA, in 25 Fällen zum plötzlichen Eintritt des Todes infolge von Anaphylaxie kam. Das heißt, daß ungefähr jeder 150 000-ste Patient an den Folgen der Kontrastmittelverabreichung starb.

Jodierte Röntgenkontrastmittel sind organische Verbindungen, die zusammen mit dem Protein-gebundenen Blutjod erfaßt und bestimmt werden. Durch diese Tatsache werden nach Kontrastmittelverabreichung stets erhöhte PBI-Werte gefunden. Die Erhöhungen sind anfangs am stärksten ausgeprägt und gehen in der Regel nur langsam wieder auf ihre Ausgangswerte zurück.

Die Zeit, die hier vergeht, kann Tage aber auch Jahre dauern. Sie ist praktisch für jedes Kontrastmittel anders und hängt mit mehreren Faktoren, wie chemische Konstitution, Verabreichungsform und Ausscheidungsweg des Kontrastmittels zusammen.

HYDE und HYDE (1949) fanden nach Bronchographien mit Lipiodol 8 Tage nach der Verabreichung durchschnittliche PBI-Werte von 400 μ g/100 ml, einen Monat später noch 200 μ g/100 ml und im Durchschnitt nach 17 Monaten, in Einzelfällen sogar erst nach 3 - 4 Jahren wieder Normalwerte.

ASTWOOD (1951) registrierte bei Cholezystographien mit Jophenoxinsäure Anfangskonzentrationen der PBI-

Werte von 4500 - 14 000 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$, nach 3 Jahren
noch 200 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Eine Berechnung ergab, daß erst
33 Jahre später wieder Normalwerte erreicht sein
würden.

Über weitere Ergebnisse mit anderen Kontrastmitteln
gibt folgende Tabelle einen Überblick:

Kontrastmittel u. Art der Untersuchung	PBI-Anfangskonzen- tration in $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (Durchschnittsw.)	Zeit bis zur Wie- dererlangung d. Normalwerte
Telepaque (Cholezystographie)	nicht vermerkt	10 - 12 Wochen
Priodax (Cholezystographie)	nicht vermerkt	14 - 16 Wochen
Biligrafin (Cholezystographie)	nicht vermerkt	15 Wochen
Orabilex (Cholezystographie)	1260, 3400, 5400 (Einzelwerte)	ca. 9 Wochen
Osbil (Cholezystographie)	4000	ca. 6 Monate
Dionosil (Bronchographie)	13,8	1 Woche: bei 36 % d. 1 Monat: bei 48 % d. Pat. 1-5 Monate: bei 16% d.
Dionosil (wäßrig) (Bronchographie)	$8,7 \pm 2,0$	$6,6 \pm 2,9$ Tage
Dionosil (ölig) (Bronchographie)	$14,0 \pm 4,7$	$7,7 \pm 2,8$ Tage
Urokolon (ölig) (Bronchographie)	$44,0 \pm 16,5$	$6,8 \pm 2,3$ Tage
Lipiodol (ölig) (Bronchographie)	$332,1 \pm 176,0$	819 + Tage
Visciodol (ölig)	$253,1 \pm 181,1$	829 + Tage

Kenntnisse über Ausscheidung und Eliminierungsge-
schwindigkeiten verabreichter Kontrastmittel aus
dem Organismus sind für die Diagnostik von großer
Wichtigkeit, da man wissen muß, welchen Weg das
Kontrastmittel nimmt und zu welchem Zeitpunkt nach
der Verabreichung sich die nötigen Konzentrationen
in den zu untersuchenden Organen befinden.

Hierzu wurde im Rahmen sog. "Verteilungsuntersu-
chungen" über einige wenige Kontrastmittel berich-
tet. Für die Messungen wurden die verabreichten Kon-
trastmittel radioaktiv markiert und die Konzentra-
tionen in % der verabreichten Dosis angegeben. Da-
bei fand man für die Gallenkontrastmittel Bilise-
lektan und Biligradin 48 Stunden nach der Verab-
reichung folgende Durchschnittswerte:

Biliselektan			Biligradin			Autor
Urin	Galle	Stuhl	Urin	Galle	Stuhl	
50 %	5 %	8 %	15 %	36 %	70 %	BILLION (1954)
47,8 %	3,2 %	6,0 % 10,5 %	13,8 %	51,2 %	69,8 % 70,0 %	BILLION (1955)

Die Ergebnisse, die in den beiden Untersuchungs-
reihen weitgehend übereinstimmen, zeigten:

Biliselektan wird vorwiegend im Urin ausgeschie-
den, Biligradin geht in seiner Hauptmenge den Weg
über die Galle in den Stuhl. Nach 2 Tagen war bei
beiden Kontrastmitteln der größere Teil bereits aus-
geschieden.

Bei dem in der Urographie angewandten Per-AbrodilMM war bereits 3 Stunden nach der Verabreichung der größte Teil im Urin ausgeschieden (BILLION, SCHLUNGBAUM 1955). Nach Gabe verschieden großer Kontrastmittelmengen wurden folgende Durchschnittswerte von Per-Abrodil M im Urin beobachtet:

nach 200 - 400 mg Per-Abrodil M	79,14 $\pm$ 6,7	und
nach 2250 mg Per-Abrodil M	94,12 $\pm$ 6,3	% der Dosis

Auch bei den Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Urographin (SCHLUNGBAUM, BILLION 1956) wurden den Versuchspersonen verschieden große Kontrastmittelmengen verabreicht (400 und 2400 mg).

Hier zeigten sich allerdings in der prozentualen Ausscheidung im Urin keine Unterschiede; beide Patientengruppen hatten nach 3 Stunden 60 %, nach 24 Stunden 90 % der Dosis ausgeschieden. Bei Aktivitätsmessungen des Stuhles über einen Zeitraum von 48 Stunden konnte nur 1 - 2 % der verabreichten Dosis wiedergefunden werden.

Die Angaben über Jodvergiftungen in der neueren Literatur befaßten sich eingehend mit Symptomatik, Therapie und Vergiftungsmöglichkeiten.

Akute Vergiftungserscheinungen wurden beschrieben bei: Elementarem Jod (Einatmen von Joddämpfen), Jodoform, Jodtinktur, Methyljodid, Äthylenjodid, Septojodbehandlung von Krampfadern und Jodidiosynkrasien.

Chronische Jodvergiftungen umfaßten Erscheinungen, wie sie infolge lang dauernder Jodverabreichung hervorgerufen wurden. In Frage kamen hierbei vorwiegend

der Dauerverbrauch von sog. Jodvollsalz oder langwierige Jodbehandlung bei Schilddrüsenerkrankungen und Asthma (z.B. mit Kaliumjodid oder Lugol'scher Lösung).

Jodwerte bei Vergiftungen wurden jedoch in keinem einzigen Fall bestimmt oder angegeben.

X. Zusammenfassung

Anhand von Angaben der modernen Literatur, von wenigen Ausnahmen abgesehen, aus Arbeiten der Jahre 1955 - 1968 wird eine Zusammenstellung von Untersuchungsergebnissen über das Auftreten, die Wirkung und Verteilung von Jod im menschlichen Körper gegeben, wie sie bei Krankheiten, Medikation, Kontrastmittelverabreichung und Vergiftungen beobachtet wurden.

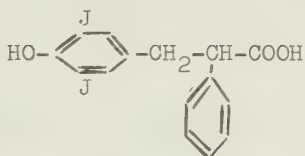
Besondere Bedeutung hatte hierbei die Auffindung und Beschreibung von Werten, wie sie unter den angegebenen Bedingungen im Blut, anderen Körperflüssigkeiten, in Organen und Geweben, sowie in den menschlichen Exkrementen gefunden wurden.

Eine Abgrenzung sowohl des physiologischen, als auch des durch Krankheiten, Medikation und Kontrastmittel veränderten Jodgehaltes im menschlichen Organismus gegenüber Werten, die bei Jodvergiftungen auftreten, ließ sich nicht durchführen, denn Angaben über Werte bei Vergiftungen waren in den verwendeten Literaturquellen nicht vorhanden.

XI. Anhang

Aufstellung der in der Arbeit aufgeführten Kontrastmittel mit ihren Summen- und Strukturformeln, sowie ihren Synonyma (NEGWER 1967).

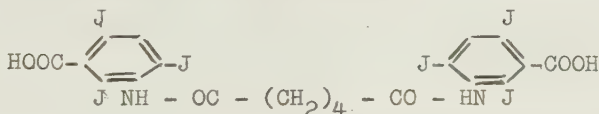
B i l i s e l e k t a n: $C_{15}H_{12}J_2O_3$



3-(4-Hydroxy-3,5-dijodphenyl)-2-phenylpropionsäure

Synonyma: Priodax

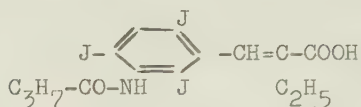
B i l i g r a f i n: $C_{20}H_{14}J_6N_2O_6$



N,N'-Adipoylbis - (3-amino-2,4,6-trijodbenzoesäure)
= Adipinsäure-bis-(3-carboxy-2,4,6-trijodanilid)

Synonyma: Endocistobil, Ultrabil

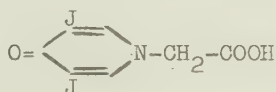
B u n a m i o d y l: $C_{15}H_{16}J_3NO_3$



2-Äthyl-3-(3-butylamido-2,4,6-trijodphenyl)-acrylsäure

Synonyma: Orabilex

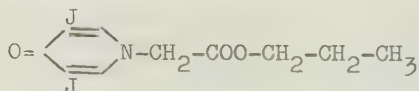
D i o d o n: $C_7H_5J_2NO_3$



(3,5-Dijod-4-oxo-1,4-dihydro-1-pyridyl)-essigsäure
= 3,5-Dijodpyridon-(4)-N-essigsäure

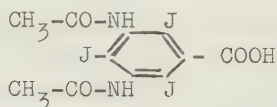
Synonyma: Diodrast, Noviodrast

D i o n o s i l: $C_{10}H_{11}J_2NO_3$



(3,5-Dijod-4-oxo-1,4-dihydro-1-pyridyl)-essigsäure-n-propylester =
= 3,5-Dijod-4-pyridon-N-essigsäure-n-propylester

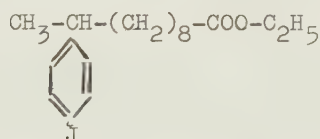
H y p a q u e: $C_{11}H_9J_3N_2O_4$



3,5-Bis-(acetyl-amino)-2,4,6-trijodbenzoesäure

Synonyma: Urographin, Diatrizoate

M y o d i l: $C_{19}H_{29}JO_2$

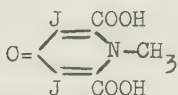


Äthyl-10-(p-jodphenyl)-undecanoat =

10-(p-Jodphenyl)-undecansäureäthylester

Synonyma: Pantopaque

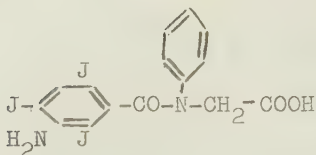
N e o - I o p a x: $C_8H_5J_2NO_5$



3,5-Dijod-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2,6-dicarbonsäure =

1-Methyl-3,5-dijod-4-pyridon-2,6-dicarbonsäure

O s b i l: $C_{16}H_{13}J_3N_2O_3$



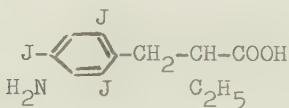
N-(3-Amino-2,4,6-trijodbenzoyl)-N-phenyl- β -amino-propionsäure =

N-(3-Amino-2,4,6-trijodbenzoyl)-N-phenyl- β -alanin

P e r - A b r o d i l M:

Formel siehe Diodon

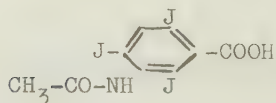
T e l e p a q u e: $C_{11}H_{12}J_3NO_2$



2-(3-Amino-2,4,6-trijodbenzyl)-buttersäure =

α -Äthyl- β -(3-amino-2,4,6-trijodphenyl)-propionsäure

T r i u m b r e n: $C_9H_6J_3NO_3$



3-Acetylamino-2,4,6-trijodbenzoesäure

Synonyma: Urokolin, Urokon-Na

XII. Literaturverzeichnis

1. Aboul-Khair, S.A. and J. Crooks:
A comparative study of iodine metabolism in pregnancy, sporadic goitre and thyrotoxicosis.
Acta Endocrin. 48, 14 (1965)
2. Alexander, R.W. and J. Marmorston:
Effect of two synthetic estrogens on the levels of serum protein-bound iodine in men and women with atherosclerotic heart disease.
J. Clin. Endocrin. 21, 243 (1961)
3. Alexander, W.D., S. Papadopoulos, R. McG. Harden, S. MacFarlane, D.K. Mason and E. Wayne:
The plasma inorganic iodine concentration in thyrotoxicosis.
J. Lab. Clin. Med. 67, 808 (1966)
4. Barath, E. und P. Tarjan:
Eine neue Methode zur medikamentösen Behandlung der Hochdruckkrankheiten.
Cardiologica 30, 253 (1957)
5. Barke, R.:
Zur Physiologie des Stoffwechsels nierengängiger Kontrastmittel.
Radiol. Diagn. 2, 193 (1964)
6. Barnes, L.T., I. Arons, P. Foster and J.C. Wright:
Metabolism in neoplastic diseases as revealed in studies of radioactive iodine uptake.
New York State J. Med. 57, 3315 (1957)

7. Beck, G.E., J. Pasquier et Th. Béraud:
La fonction thyroïdienne dans les états fébriles.
Schweiz. Med. Wchschr. 86, 1300 (1956)
8. Billion, H.:
Vergleichende Untersuchungen mit radioaktiven
Biliselektan und Biligrafin.
Deutsch. Med. J. 5, 214 (1954)
9. Billion, H. und W. Schlungbaum:
Über die Verteilung von radioaktivem Per-Abrodil M
im menschlichen Organismus und seine Anwendung
in der Nieren-Clearance.
Klin. Wchschr. 33, 1089 (1955)
10. Billion, H., W. Frommhold, K. Oeff und W. Schütz:
Untersuchung der Verteilung und Ausscheidung von
radioaktivem Biliselektan und Biligrafin beim
Menschen.
Ärztl. Wchschr. 10, 574 (1955)
11. Black, J.A.:
Neonatal goitre and mental deficiency.
Arch. Dis. Childh. 38, 526 (1963)
12. Bovornkitti, S., P. Pantasuwan and P. Kangsdal:
Postbronchographic protein-bound iodine con-
centrations.
Amer. Rev. Resp. Dis. 84, 386 (1961)
13. Brodkey, J. S. and G. E. Gibbs:
Sweat iodide excretion in patients with cystic
fibrosis of the pancreas.
J. Appl. Physiol. 15, 501 (1960)

14. Brugsch, H. und O. Klimmer:
Vergiftungen im Kindesalter.
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart (1966)

15. Carter, A.C. and E.B. Feldmann:
Levels of serum protein-bound iodine in patients
with metastatic carcinoma of the breast.
J. Clin. Endocrin. 20, 477 (1960)

16. Carter, J.E.:
Iodide "mumps".
New. Eng. J. Med. 264, 987 (1961)

17. Cassidy, C.E.:
The duration of increased serum iodine concentration after ingestion of Bunamiodyl (Orabilex).
J. Clin. Endocrin. 20, 1034 (1960)

18. Clode, W.H., J.M.V. Sobral, E.L. Basto and A.M. Baptista:
Elective uptake of radiiodine by cancer of the stomach.
Surgery 50, 725 (1961)

19. Coleman, E.P., S.F. Ochsner and B.E. Watson:
Allergic reactions in 10 000 consecutive intravenous urographies.
Southern Med. J. 57, 1401 (1964)

20. Davidson, S.I. and P.I. Evans:
IDU and the treatment of herpes simplex keratitis.
Brit. J. Ophtal. 48, 678 (1964)

21. Davies, F.I.:
Effect of unabsorbed radiographic contrast media on the central nervous system.
Lancet 271, 747 (1956)

22. Dehnhardt, H.G.:
Vortestung bei Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel.
Deutsch. Med. 19, 295 (1968)

23. Dreyfuss, F., A. Hochman, M. Ben - Porath and J. Menczel:
Uptake of radio-iodine by the infarcted heart.
Israel Med. J. 17, 219 (1958)

24. Engstrom, W.W. and B. Markardt:
The effect of serious illness and surgical stress on the circulating thyroid hormone.
J. Clin. Endocrin. 15, 953 (1955)

25. Federman, D.D., J. Robbins and J.E. Rall:
Effect of methyl testosterone on thyroid function, thyroxine metabolism, and thyroxine-binding protein.
J. Clin. Invest. 37, 1024 (1958)

26. Fellinger, K.:
Lehrbuch der Inneren Medizin.
Urban und Schwarzenberg Verlag, Wien-Innsbruck, Band II, 579 (1951)

27. Galina, M.P., N.L. Arnet and A. Einhorn:
Iodides during pregnancy.
New. Engl. Med. J. 267, 1124 (1962)

28. Gerber, M.:
Ocular reactions following iodide therapy.
Amer. J. Ophtal 43, 879 (1957)

29. Gershenfeld, L.:
Povidone-iodine (PVP-I) as a vaginal micro-
bicide.
Amer. J. Pharm. 194, 278 (1962)

30. Hammer, B.:
Der Blutjodspiegel bei der peroralen Chole-
zystographie.
Wien. Med. Wchschr. 112, 185 (1962)

31. Harrison, M.T., R.McG. Harden, W.D. Alexander
and E. Wayne:
Iodine balance studies in patients with normal
and abnormal thyroid function.
J. Clin. Endocrin. 25, 1077 (1965)

32. Hetzel, B.S., B.F. Good, M.L. Wellby and M.W. Begg:
The effect of salicylate on the plasma protein-
bound iodine level in various states of endocrine
disorder in man.
Aust. Ann. Med. 11, 34 (1962)

33. Hochuli, E., T. Wegman und H. Rosenmund:
Die Beeinflussung des eiweißgebundenen Jods
im Blut durch die Schiller'sche Jodprobe.
Schweiz. Med. Wchschr. 91, 1561 (1961)

34. Jeliffe, D.B., A.M.M. Wilson and D. Burkitt:
Subcutaneous phycomycosis responding to oral iodide
therapy.
J.. Pediat. 61, 448 (1962)

35. Keitel, H.G. and M.G. Sherer:
Marked depression of the plasma protein-bound iodine concentration in the absence of clinical hypothyroidism during testosterone medication.
J. Clin. Endocrin. 17, 854 (1957)
36. Kiefer, L.:
Der normale Jodhaushalt des Menschen.
Dissertation Erlangen (1968)
37. Kirchmayr, W.:
Zum Problem der sog. Jodüberempfindlichkeit.
Wien. Klin. Wchschr. 69, 578 (1957)
38. Klein, E., H. Zimmermann und H. Lins:
Die Schilddrüse bei der endokrinen Ophthalmopathie.
Endokrinologie 39, 44 (1960)
39. Klingler, M., E. Stricker und W. Hunzinger:
Kreislaufwirkungen angiographischer Kontrastmittel am Tier und am Mensch.
Zbl. Neurochir. 16, 57 (1956)
40. Krüskenper, H.L., K.D. Morgner und F. Zielske:
Thyroxinbindungskapazität und Jodgehalt des Serums bei Anwendung jodhaltiger Röntgenkontrastmittel.
Z. klin. Chem. und klin. Biochem. 7, 28, (1969)
41. Kutschera, E.:
Klinische Erfahrungen mit Iodo-Niacin
Klin. Mbl. Augenhk. 138, 102 (1961)

42. Kutschera-Aichbergen, H.:
Jodmangel und Jodmangelkrankheiten.
Münch. Med. Wechschr. 103, 345 (1961a)
43. Kutscher-Aichbergen, H.:
Jodmangel und Jodmangelkrankheiten.
Münch. Med. Wechschr. 103, 400 (1961b)
44. Landes, E.:
Therapieresistenz einer Dermatitis herpetiformis Dühring gegen Sulfone, Sulfonamide und Steroide, durch Jodoform-Zahnfüllung.
Z. Haut-Geschlechtskr. 28, 306 (1960)
45. Lazarev, N.I., E.A. Ird, V.I. Yanishevsky, E.G. Vishnjakova and I.A. Manuilova:
Theoretical validity and preliminary results of iodine therapy of mastopathy.
Acta Un. Int. Cancr. 20, 437 (1964)
46. Lenzner, C.:
Gift in der Nahrung.
Hyperion Verlag, Freiburg (1956)
47. Levy, R.P. and J.W. Durkin:
The effect of diiodohydroxyquin (Floraquin) vaginal suppositories on the level of serum protein-bound iodine.
J. Clin. Endocrin. 18, 417 (1958)
48. Lövei, E.:
Die Wirkung des Corpus-luteum-Hormons auf das an Eiweiß gebundene Blutjodniveau im Menschen.
Z. Ges. Inn. Med. 14, 844 (1959)

49. Ludewig, R. und K.H. Lohs:
Akute Vergiftungen
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena (1966)
50. McKnight, A.G. and D. Obst:
A clinical trial of povidone-iodine in the
treatment of chronic leg ulcers.
Practitioner 195, 230 (1965)
51. Moeschlin, S.:
Klinik und Therapie der Vergiftungen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1964)
52. Negwer, M.:
Organisch-chemische Arzneimittel und ihre
Synonyma.
Akademie-Verlag, Berlin (1967)
53. Németh, S.:
Frühveränderungen im Serumspiegel des eiweiß-
gebundenen Jods beim Menschen nach unspezifischen
Eingriffen. Wirkung von Fieber- und Elektroschock-
therapie.
Schweiz. Med. Wchschr. 88, 242 (1958)
54. Nicolai, C.H.:
Major reactions to intravenous urographic media.
Arch. Surg. 73, 285 (1956)
55. Oppenheimer, P., K. Nelson and K. Gandhi:
Bilaterae parotid enlargement due to iodides.
Quart. Bill. Northw. Univ. Med. Sch. 34, 299 (1960)

56. Peacock, L.B. and H.M. Davidson:
Observations on iodide sensitivity.
Ann. Allerg. 15, 158 (1957).
57. Pendergrass, E.P., P.J. Hodes, R.L. Tondreau,
C.C. Powell and E.D. Burdick:
Further consideration of death and unfavour-
able sequelae following the administration of
contrast media in urography in the United States.
Amer. J. Roentgenol. 74, 262 (1955)
58. Pitel, N.Ya.:
Effect of iodine treatment on lipid, protein,
and lipoprotein fractions of the blood and on
basal metabolism of patients with atherosclerosis.
Fed. Proc. (Transl. Suppl.) 22, 135 (1963)
59. Procknow, J.J.:
Treatment of opportunistic fungus infections.
Lab. Invest. 11, 1217 (1962)
60. Rosenmund, H.:
Beitrag zur Bewertung und Bestimmung des ei-
weißgebundenen Jods im Blutserum.
Schweiz. Med. Wchschr. 87, 878 (1957)
61. Salkin, D., S.H. Lawrence and G.R. Kingsley:
Effect of Dionosil bronchography on blood iodine.
Amer. Rev. Resp. Dis. 77, 181 (1958)
62. Schenk, H.:
Klinische Erfahrungen bei der Behandlung von
Alterserscheinungen des Gefäßsystems und der
Bronchitis bei Altersemphysem.
Deutsch. Med. 7, 521 (1966)

63. Schmidt, K. und E.v.Redwitz:
Jodvergiftung, medizinale. Erblindung durch
Septo-Jodbehandlung bei Krampfadern.
Sammlung von Vergiftungsfällen.
Fühner, H., Bonn, II B 20, 27 (1931)
64. Schmölzer, A.:
Neuere Forschungsarbeiten zur Jodtherapie.
Deutsch. Med. J. 7, 91 (1956)
65. Schlunbaum, W. und H. Billion:
Untersuchungen der Verteilung von radioaktiven
Urografen im menschlichen Organismus.
Klin. Wchschr. 34, 633 (1956)
66. Scott, K.G., W.A. Reilly and G.L. Searle:
 J^{131} plasma and thyroid levels in cancer and
control patients.
Cancer 13, 1261 (1960)
67. Shalom, E.S.:
Iodinated constituents of plasma of normal
subjects and of patients suffering from
thyrotoxicosis.
J. Endocrin. 35, 1 (1966)
68. Shook, D.M.:
A clinical study of a povidone-iodine regimen
for resistant vaginitis.
Curr. Ter. Res. 2, 256 (1963)
69. Siegal, S.:
The asthma-suppressive action of potassium iodide.
J. Allerg. 35, 252 (1964)

70. Steffen, G.E.:
Iodide fever.
Y. Amer. Med. Assoc., 192, 571 (1965)
71. Sussman, R.M. and J. Miller:
Iodide "Mumps" after intravenous urography.
New. Engl. Med. J. 255, 433 (1956)
72. Svoboda, M. und J. Fiala:
Über die Beziehung verschiedener Röntgenkon-
trastmittel zu roten Blutkörperchen.
Radiol. Diagn. 2, 336 (1960)
73. Svoboda, M. und J. Fiala:
Morphologische Veränderungen der roten Blut-
körperchen nach verschiedenen wasserlöslichen,
jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln.
Radiologie 4, 404 (1964)
74. Teller, H.:
Bromoderma und Jododerma tuberosum.
Derm. Wehschr, 143, 273 (1961)
75. Weischer, M.:
Zum Jodgehalt menschlicher und tierischer Organe
unter besonderer Berücksichtigung der Ovarien.
Z. Ges. Exp. Med. 146, 139 (1968)
76. Wolff, J., M.E. Standaert and J.E. Rall:
Thyroxine displacement from serum proteins and
depression of serum protein-bound iodine by
certain drugs.
J. Clin. Invest. 40, 1373 (1961)

77. Youngblood, V.H., J.O. Williams and A. Tuggle:
Reactions due to intravenous urokon.
J. Urol. 75, 1011 (1956)
78. Zeitz, H. und P. Stoll:
Kontrastmittelschäden nach Hysterosalpingographie
mit Jodipin.
Deutsch. Med. Wchschr. 81, 1557 (1956)
79. Zimmermann, H.:
Jod-Vergiftung, chronische, durch Vollsalz.
Sammlung von Vergiftungsfällen.
Fühner, H., Bonn, II A 128, 95 (1931)
80. Zschunke, E.:
Dermatitis nach Kontakt mit Methyljodid.
Derm.Wchschr. 143, 307 (1961)

Zum Schluß der Arbeit erlaube ich mir, Frau Privatdozentin Dr. Dr. M. Geldmacher - v.Mallinckrodt für die Überlassung des Themas und ihre Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der Arbeit herzlich zu danken.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Professor Dr. Dr. E. Weinig, der mir die Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut gab und meine Arbeit freundlichst unterstützte.

Lebenslauf

Am 1. April 1937 wurde ich als erstes Kind des Landwirtes Erich Filipp und seiner Ehefrau Marie, geb. Demuth, in Prode, Kreis Trautenau/Sudetenland geboren.

Vom Herbst 1943 bis 1945 besuchte ich die Volksschule in Hermanitz, Kreis Trautenau. Durch die Vertreibung im Jahre 1945 gelangte ich zusammen mit meiner Familie nach Hamersleben, Kreis Oschersleben/DDR, wo ich auch die dortige Volksschule bis 1951 besuchte. Anschließend wechselte ich auf die Oberschule in Oschersleben über, wo ich im Jahre 1955 meine Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1955/56 begann ich das Studium der Zahnmedizin an der Universität Rostock, an welcher ich vier Semester bis zum Verlassen der DDR im Jahre 1957 studierte. Nach Anerkennung meines bisherigen Studiums durch das Bayerische Kultusministerium setzte ich im Wintersemester 1958/59 mein Studium an der Universität Erlangen fort, wo ich am 10.5.1960 das Physikum und am 19.10.1963 das Zahnmedizinische Staatsexamen bestand.

Ab 1. Dezember 1963 war ich in drei Zahnarztpraxen in Nürnberg, Fürth/Bay. und Selbitz/Ofr. als Assistenzärztin tätig, bis ich mich am 1.7.1966 in eigener Praxis in Zapfendorf/Ofr. niederließ.

Am 25.5.1966 heiratete ich den Zahnarzt Dr. Ludwig Kiefer. Das einzige Kind dieser Ehe, ein Mädchen, wurde am 24. Nov. 1967 geboren.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hög, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
